FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Etude comparée (tolérance - efficacité) du traitement antituberculeux classique (P. A. S. Streptomycine - Isoniazide) et d'une association nouvelle (Prothionamide-Streptomycine-isoniazide)

(124 cas)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 17 AVRIL 1969

PAR

JEAN-PIERRE GIRBAL
Né le 22 Novembre 1939 au RAINCY
Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur CHARPIN	Président
	» LAVAL	Assesseurs
	» DUMON	
	» TARANGER	

- Marseille -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0014

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Etude comparée (tolérance - efficacité) du traitement antituberculeux classique (P. A. S. Streptomycine - Isoniazide) et d'une association nouvelle (Prothionamide-Streptomycine-isoniazide)

(124 cas)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Médecine de Marseille

LE 17 AVRIL 1969

PAR

JEAN-PIERRE GIRBAL
Né le 22 Novembre 1939 au RAINCY
Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur	CHARPIN	Président
	»	LAVAL	Assesseurs
	»	DUMON	
	»	TARANGER	

- Marseille -

UNIV.
LEIDEN
NED.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. GASTAUT.

Doyen honoraire : G. MORIN.

Assesseurs : Ch. GREBUS et J. CHARPIN.

Attaché principal, chef des services administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI.

Professeurs titulaires de chaires

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale	JOUVE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	N...
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER

Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	SERMENT
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	LACHARD
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et embryologie	PICARD
Histologie et embryologie	STAHL
Hygiène et médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et législation pharmaceutique	CRISTAU
Pharmacie galénique et matière médicale	BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique	MERCIER J.
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	SIMONIN
Toxicologie	VIALA
Zoologie et microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

MM.	BOURGEON R.	*Chirurgie.*
	FARNARIER	*Ophtalmologie.*
	HOUEL	*Chirurgie thoracique et chirurgie du cœur.*
	IMBERT	*Chirurgie générale.*
	LAFFARGUE	*Anatomie pathologique.*
	ORSINI	*Pédiatrie.*
	PAYAN	*Anatomie pathologique.*
	SERAFINO	*Chirurgie.*
	TAMALET	*Microbiologie.*
	TISSIE	*Oto-Rhino-Laryngologie.*
	DEPIEDS	*Parasitologie.*
	BOUYARD	*Pharmacologie.*

Professeurs sans chaire

MM. DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, BARET, JULLIEN, DALMAS, TOGA, CARCASSONNE M., DUMON, GASCARD, MURATORE, ZWIRN, GHIGLIONE.

Maîtres de conférences agrégés

MM. ACHARD
ARDISSON
ARNOUX A.
BATTESTI
BERNARD P.-M.
BIMAR
BONNEAU
BOUYALA
BUISSON
BUREAU
CLAUSTRE
CHEVROT
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
CREVAT
DELMONT
DOR
FRANÇOIS
FOURNIER
GARCIN
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GERARD
GIRAUD F.
GRIMAUD
MM. GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
Mme JOUVE
MM. KAPHAN
LANZA Maurice
LOUCHET
MONGIN
MONTIES
NICOLI
PLASSE
RAYBAUD C.
REYNAUD
RICHAUD
RICHELME
ROLLAND
SALAMON
SARACCO
SARLES
SEDAN
SEITE
SOULAYROL
SPITALIER
TARANGER
TATOSSIAN
VITRY

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
COIGNET
COMITI
GARES
MM. JEAN
MICHOTEY
MONGES A.
REBOUD
RUF
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
DEVIN
FIGARELLA
MM. GAMBARELLI
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Je dédie cette thèse

A MA FEMME, NICOLE,

avec tout mon amour.

A MON FILS, FREDERIC,

avec toute mon affection.

A MA MERE,

avec toute mon affection et ma reconnaissance. Ses qualités de droiture, de compréhension, associées à une culture médicale pleine de sensibilité, ont marqué ma jeunesse.

A MON PERE,

l'exemple quotidien de son dévouement et de sa bonté, l'accomplissement avec un si rare enthousiasme et une telle conscience de sa tâche, ne pouvaient me faire choisir une autre carrière que la sienne.

A MES BEAUX-PARENTS, le Docteur et Madame André SARRADON.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE.

A MA FAMILLE, et tout particulièrement à mes ONCLES,

Monsieur le Professeur R. de VERNEJOUL,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Monsieur le Docteur Paul SARRADON.

A MES COUSINS,

les Docteurs J.-M. PERNOT, J. MAGNIN, P. BRODEUR.

A notre Maître :

Monsieur le Professeur CHARLES MATTEI

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Le premier vous nous avez accueilli avec bonté dans votre Service.

La noblesse de vos qualités humaines, la richesse de votre enseignement restent pour nous des exemples infiniment précieux.

A notre Maître et Président de thèse :

Monsieur le Professeur J. CHARPIN

La valeur et la richesse de votre enseignement ont contribué pour une large part à notre engagement dans cette carrière. Nous avons eu le privilège d'être votre élève.

Externe dans votre Service, le travail d'équipe, la rigueur scientifique de vos recherches, votre grande culture et votre humanisme ont toujours été des qualités que nous avons admirées en vous.

Nous sommes reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse après avoir bien voulu l'inspirer.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre très profonde gratitude.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur LAVAL

Nous sommes particulièrement touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Une profonde amitié unit nos deux familles médicales. Encore adolescent, nous avons pu apprécier votre dévouement, et votre sollicitude pleine de délicatesse. Ces qualités ont été d'un grand réconfort pour nous.

Soyez remercié de tant de bonté et assuré de notre fidèle dévouement.

Monsieur le Professeur DUMON

Jeune externe dans votre Service, vos connaissances et la clarté de votre enseignement ont grandement facilité nos premiers contacts avec la Pneumologie.

Veuillez recevoir ici l'expression de ma respectueuse gratitude pour avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur TARANGER

Vous nous avez accueilli dans votre Service, d'abord comme externe, puis comme faisant fonction d'interne. Votre extrême gentillesse, vos conseils judicieux, votre grande compétence, ont été pour nous un exemple dans notre orientation. Vous avez largement contribué à l'élaboration de ce travail en nous ouvrant les portes de votre Service et de votre Laboratoire de l'Hôpital Sainte-Marguerite.

Veuillez trouver ici toute notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

A notre regretté Maître, le Professeur POINSO,

A Monsieur le Professeur G. DUMON,

A Monsieur le Professeur J. TARANGER,

A Monsieur le Professeur H. MONGES,

A Monsieur le Professeur J. CHARPIN,

Dont j'ai l'honneur d'avoir été externe ou faisant fonction d'interne dans leurs Services.

A Monsieur le Docteur C. BOUTIN, Assistant des Hôpitaux

En témoignage de ma gratitude pour l'aide qu'il m'a apportée dans ce travail. Ses riches connaissances, ses conseils toujours si aimablement donnés, ont largement contribué à ma formation médicale.

A Madame le Docteur FARISSE

Pour son aide dans l'élaboration de ce travail.

AU PERSONNEL HOSPITALIER

Dont l'aide m'a été d'un précieux secours, et particulièrement,

A Mesdames les Infirmières et Mesdames les Secrétaires

Du service du Professeur J. CHARPIN.

Du service du Professeur J. TARANGER.

A tous mes camarades de mes années d'études à la FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE et ceux du C.E.S. de Pneumologie. Particulièrement à :

Monsieur et Madame A. ARNAUD,

Monsieur P. CARGNINO.

A mon ami Ph. FRAISSINET

Qui a contribué par ses conseils à l'élaboration des courbes et schémas de ce travail.

INTRODUCTION

Cette étude, portant sur 124 tuberculeux, a eu pour but l'analyse comparée des propriétés thérapeutiques d'une association médicamenteuse antituberculeuse particulière : le 1321 Th. ou PROTHIONAMIDE*, associé à la STREPTOMYCINE et à l'ISONIAZIDE, par rapport à l'association maintenant classique de P.A.S., STREPTOMYCINE et l'ISONIAZIDE.

La recherche ainsi entreprise doit permettre de donner au PROTHIONAMIDE la place que ce médicament doit occuper dans l'arsenal thérapeutique antituberculeux moderne.

* Commercialisé sous le nom de TREVENTIX par les Laboratoires THERAPLIX, dont je remercie la Direction pour l'aide qu'elle m'a apportée.

GÉNÉRALITÉS

Après une longue absence de médications efficaces en ce qui concerne le traitement de la tuberculose, le nombre des tuberculostatiques utilisables atteint actuellement un niveau élevé, susceptible de dérouter le thérapeute.

Il est en effet remarquable de constater qu'une vingtaine d'années seulement nous séparent de la découverte, par WAKSMAN (1947), de la STREPTOMYCINE qui a ouvert, en matière de tuberculose, l'ère de la chimiothérapie.

La découverte, en quelques années d'intervalle, d'une gamme toujours croissante de substances actives contre le bacille de Koch a été non seulement à l'origine d'un bouleversement des méthodes thérapeutiques et du pronostic des formes les plus graves de la maladie, mais également la source d'erreurs dans l'utilisation de ces substances multiples qui ont fait bien souvent perdre de vue les principes fondamentaux du traitement antituberculeux.

Malgré une chute appréciable du taux de mortalité, la tuberculose demeure la plus fréquente des maladies infectieuses et contagieuses, de multiples facteurs limitant la puissance des différentes médications tuberculostatiques.

L'efficacité d'un agent chimique antibacillaire n'est pas seulement fonction de son pouvoir inhibiteur contre le développement des bacilles de Koch, mesuré *in vitro* ou sur l'animal, mais cette efficacité est également subordonnée à la substance active obtenue dans le sang, du médicament administré aux doses thérapeutiques ; à son pouvoir de diffusion dans les tissus et dans les lésions tuberculeuses ; à une certaine commodité d'emploi ; à l'existence ou non d'effets secondaires, et à la bonne tolérance en traitement prolongé. Cette efficacité dépend aussi de la plus ou moins grande rapidité avec laquelle se développe la résistance des différentes souches de bacilles de Koch au médicament considéré.

Enfin le dépistage de la maladie plus ou moins précocement, la forme anatomo-clinique des lésions, la docilité et la persévérance du malade, les conditions de vie familiale et sociale, les facteurs individuels de terrain, sont autant de variables dont nous devons tenir compte avant d'entreprendre une thérapeutique de longue haleine et d'évaluer ses chances de succès.

Une meilleure connaissance des caractéristiques et des propriétés, des inconvénients et des effets secondaires, des différentes substances

susceptibles d'être utilisées dans le traitement de la tuberculose doit permettre de mieux saisir la complexité de ces problèmes.

Il est important de rappeler les règles fondamentales bien précises auxquelles tout thérapeute doit se soumettre en matière de traitement de la tuberculose :

— La chimiothérapie doit être précoce, nécessitant un diagnostic rapide tant clinique que radiologique et bactériologique.

— Elle doit être mixte, afin d'éviter dans toute la mesure du possible l'apparition d'une résistance, et doit comporter, tout au moins au début, trois antibiotiques à des doses suffisamment importantes.

— Ininterrompue et prolongée pendant un minimum de 12 mois, parfois 18 mois à 2 ans.

En ce qui concerne les « malades neufs » qui feront l'objet de notre étude, si l'Isoniazide demeure l'arme principale tant par son efficacité que par sa tolérance et sa maniabilité, le problème du choix porte sur les médications qui doivent être associées à celui-ci.

Tous les produits actuellement utilisés ont des activités antituberculeuses inférieures à celles de l'Isoniazide et il est bien difficile d'établir une hiérarchie dans l'ordre de leur efficacité ; c'est le plus souvent par tradition, plus que par appréciation des valeurs véritables, que l'on considère encore à part les trois premiers découverts, auxquels on réserve peut-être abusivement le vocable d' « antibiotiques majeurs ». Les autres étant qualifiés d'antibiotiques de relais, sinon d'antibiotiques « mineurs ».

Nous avons vu que la prééminence de l'Isoniazide est particulièrement justifiable par les résultats cliniques obtenus.

— Nous réserverons la seconde place à la Streptomycine, bien que son efficacité soit 5 à 10 fois moindre que celle de l'Isoniazide.

— En ce qui concerne les autres, nous devons faire intervenir autant la fréquence et la gravité des manifestations secondaires éventuelles que leur activité propre. Activité et tolérance sont les deux qualités souvent mises en compétition lors des traitements au long cours, faisant pencher le médecin pneumo-phtisiologue de façon subjective vers l'un ou l'autre des médicaments qui lui est offert, en tenant compte alors des réactions individuelles du malade, mais aussi de ses exigences.

— Classiquement, l'acide para-amino-salicylique ou P.A.S. occupe le troisième rang dans cette hiérarchie bien que son activité antibacillaire soit nettement inférieure ; la nécessité de doses quotidiennes importantes (15 g/jour) et la mauvaise tolérance digestive obligent à utiliser presque systématiquement la voie intraveineuse.

Cependant, l'adjonction systématique de P.A.S. conserve de fervents partisans, ce produit dont l'activité antituberculeuse est très limitée possède toutefois la propriété de retarder considérablement l'apparition de la résistance à l'I.N.H. D'autre part, si en milieu hospitalier les perfusions intraveineuses de P.A.S. journalières sont d'un usage aisé, en traitement ambulatoire il est plus difficile de faire absorber *per os* le produit par prise de 3 ou 4 g chacune.

Enfin, le traitement d'attaque par la triple association P.A.S.-STREPTOMYCINE-I.N.H. était d'autant plus classique que pendant longtemps ces trois substances ont été les seules réellement efficaces contre le bacille de Koch.

Ce n'est que lors de la découverte de nouveaux antibiotiques actifs que le dogme de la perfusion triple classique a commencé à être ébranlé.

Le but de notre étude est d'envisager sur le plan pratique, en tenant compte des propriétés d'efficacité et de tolérance des diverses médications antituberculeuses, la place que peut prendre le PROTHIONAMIDE dans le cadre conventionnel des antibiotiques antituberculeux.

LE PRODUIT

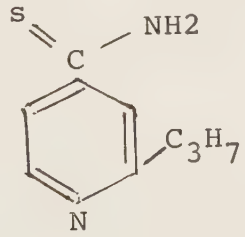
La découverte de l'ETHIONAMIDE en 1956, par Mme GRUMBACH, MM. LIBERMANN, MOYEUX, CALLS et CLAVEL, a permis d'espérer voir l'arsenal thérapeutique antituberculeux s'enrichir d'un nouveau médicament très efficace, capable de transformer l'évolution thérapeutique de la tuberculose.

Si la synthèse de l'acide éthyl-2-isonicotinique ou 1314 Th. a apporté un médicament très efficace en matière de tuberculose, sa tolérance est malheureusement des plus médiocres aux doses utiles.

C'est cette marge trop étroite entre tolérance et activité qui a fait rechercher à ces auteurs, dans le groupe des dérivés des THIOAMIDES un produit dont la tolérance soit supérieure au 1314 Th. pour une efficacité au moins égale.

Parmi la vingtaine de dérivés voisins étudiés, le 1321 Th. retint l'attention des chercheurs. Ce médicament diffère assez peu de l'ETHIONAMIDE quant à sa structure chimique, puisque seul un radical PROPYL remplace le radical ETHYL du 1314 Th.

Il s'agit du propyl-2-isothionicotinamide (1321 Th. ou 9778 R.P. ou PROTHIONAMIDE) dont la formule est la suivante :



Les études expérimentales, en vue de préciser l'activité antituberculeuse de ce produit, ont été réalisées, d'une part en 1956 par Mme GRUMBACH et M. RIST, qui déjà avaient trouvé une activité comparable à celle de l'ETHIONAMIDE, et par H. NOUFFLARD et S. BERTEAUX à la même époque (repris par ces auteurs en 1959).

L'activité *in vitro*, étudiée comparativement à celle de l'ETHIONAMIDE par ces derniers auteurs, a montré un résultat légèrement mais régulièrement plus actif que l'ETHIONAMIDE, et particulièrement sur les souches humaines de bacilles tuberculeux, l'activité a été meilleure dans l'ensemble, et moins différente d'une souche à l'autre.

D'autre part, l'expérimentation a montré une résistance totale croisée entre les deux produits.

L'expérimentation *in vivo* chez la souris a montré la supériorité du 1321 Th. sur l'ETHIONAMIDE, bien qu'à doses égales les concentrations sériques de 1321 Th. paraissent légèrement plus faibles.

Les premiers essais cliniques furent effectués par G. BROUET et ses collaborateurs en 1962-1963, qui utilisèrent le produit en monothérapie pendant trois mois chez des sujets non encore traités ; ils montrèrent que la drogue était mieux tolérée dans l'ensemble que ne l'était l'ETHIONAMIDE (principalement du point de vue digestif). En ce qui concerne l'efficacité, son action était au moins égale sinon supérieure ; cependant, G. BROUET mettait en garde sur la tolérance hépatique, et recommandait une surveillance régulière.

Par la suite les expérimentations se sont succédé tant sur l'efficacité que sur la tolérance, en monothérapie ou en polythérapie, toutes étant à peu près identiques sur leurs conclusions, prouvant l'efficacité certaine du 1321 Th., mais plus réservées sur la toxicité hépatique, les résultats étant souvent discordants à ce sujet.

PROTOCOLE D'ÉTUDE

A. — LES BUTS

Depuis les études expérimentales réalisées, d'une part, par Mme Grumbach et M. Rist en 1956 et 1959, et reprises, d'autre part, par H. Noufflard et S. Berteaux en 1959, les essais cliniques se sont succédés de façon rapprochée, confirmant d'une part l'activité du Prothionamide, d'autre part sa tolérance très acceptable.

Il nous a paru intéressant de franchir un pas de plus en essayant, dans notre étude, tout en jugeant de l'efficacité et de la tolérance du Prothionamide, de déterminer la place que celui-ci doit prendre dans la hiérarchie des antibacillaires déjà en usage.

C'est dans ce but que nous avons tenté d'apprécier le rapport tolérance/efficacité d'un traitement antibacillaire composé de la triple association Prothionamide + I.N.H. + Streptomycine, par rapport au traitement classique composé de l'association triple : I.N.H. + Streptomycine + P.A.S.

La difficulté d'appréciation de l'efficacité d'un nouveau produit antibacillaire tel le 1321 Th. et de sa tolérance se comprend fort bien lorsqu'il est inclus au sein d'une association d'antibiotiques majeurs, mais celle-ci est rendue plus évidente lorsque la comparaison s'établit avec une association thérapeutique qui a fait ses preuves.

B. — METHODE D'ETUDE

1° CHOIX DES MALADES :

Les malades que nous avons choisis pour notre enquête sont des malades réunis en milieu hospitalier et porteurs de lésions de tuberculose pulmonaire récente. Une des caractéristiques originales de cette étude est, en effet, le choix de malades « neufs », c'est-à-dire de malades présentant des tuberculoses « récentes », souvent de dépistage, et pour lesquelles ils n'avaient subi aucun traitement antibacillaire préalable.

Ces malades ont été ensuite suivis, pour la plupart, en milieu sanatorial.

2° MODALITES THERAPEUTIQUES :

a) Dès le diagnostic radio-clinique et bactériologique porté, les malades ont reçu un traitement antituberculeux composé d'une association triple de médicaments antibacillaires.

— Soit l'association : P.A.S. + I.N.H. + Streptomycine.

— Soit l'association : Tréventix + I.N.H. + Streptomycine.

Le choix de l'une ou l'autre association s'est fait par tirage au sort, sans tenir compte de l'aspect radio-clinique ou de la gravité des lésions tuberculeuses ni des antécédents des malades.

Groupe 1 (Association P.A.S. - Streptomycine - I.N.H.). — Les soixante-deux malades de ce groupe ont reçu pendant une durée de trois mois, de façon continue, des perfusions intraveineuses journalières de :

- Para-amino-salicylate de sodium : 15 g.
- Streptomycine pantothénique : 1 g.
- Isoniazide : 10 mg par kilo de poids et par jour (doses journalières variant entre 0,500 et 0,750 g par jour).

Groupe 2 (Association Tréventix-Streptomycine-I.N.H.). — Les soixante-deux malades de ce groupe ont bénéficié des deux formes d'administration du Tréventix :

— *Lot A (20 sujets) :* Tréventix en perfusion intraveineuse à la dose de 0,500 g par jour.

— *Lot B (42 sujets) :* Tréventix par voie orale, à la dose de 0,750 g en trois prises journalières (comprimé à 0,250 g).

La Streptomycine et l'Isoniazide ont été utilisés dans les deux lots de sujets selon les mêmes modalités que dans le premier groupe de malades. La durée de traitement a également été de 90 jours.

b) **Associations thérapeutiques :**

Une vitaminothérapie du groupe B (vitamines B1, B6, B12) a été associée de façon non systématique, tant chez les malades du premier groupe que chez ceux du deuxième groupe.

Corticothérapie : certains malades ont bénéficié, outre de l'association antibacillaire I ou II, d'une corticothérapie associée pendant une durée allant de 1 à 2 mois (il s'agissait le plus souvent de sujets porteurs de pleurésies tuberculeuses). Dix-neuf sujets ont ainsi bénéficié de cette corticothérapie.

c) **Durée :**

La durée de notre expérimentation a été volontairement limitée à 90 jours de traitement, cette durée étant suffisante pour juger de l'efficacité et de la tolérance de l'une ou l'autre thérapeutique et dans le cas contraire nous devions pouvoir changer rapidement les antibacillaires utilisés en fonction des données de l'antibiogramme ou des résultats évolutifs.

3° SURVEILLANCE :

Pendant toute la durée de notre étude (trois mois), des examens cliniques, radiologiques, biologiques et bactériologiques ont été effectués selon les modalités suivantes :

I. — **Examen clinique.**

Interrogatoire, examens cliniques réguliers à la recherche de manifestations éventuelles de toxicité et d'intolérance médicamenteuse. Cette recherche a porté essentiellement sur l'apparition :

— De troubles digestifs, à type de gastralgies, de nausées, d'anorexie, de vomissements, de vertiges, ou l'apparition éventuelle d'un ictère.

— De troubles neuro-psychiques : céphalées, algies, troubles vestibulo-cochléaires, accidents psychiques.

— De troubles divers : cutanés (en particulier accident médicamenteux de type allergique), articulaires, etc.

Dans les cas de troubles sévères ou répétés, des examens spécialisés approfondis ont été demandés, notamment dans les sphères digestive, neuro-psychiatrique, allergique ou cutanée.

En ce qui concerne l'efficacité clinique du traitement, les courbes thermiques quotidiennes et pondérales mensuelles étaient rapportées sur une fiche spécialement conçue pour cette étude. Nous avons tenu compte également des modifications générales, de la disparition des signes physiques ou fonctionnels.

II. — **Examens radiologiques.**

— Des radiographies pulmonaires standards ont été pratiquées de façon régulière avant le traitement et tous les mois, afin de pouvoir juger de l'évolution.

— De même, des tomographies pulmonaires ont été réalisées avant traitement, au quarante-cinquième jour, et au troisième mois de traitement.

Selon l'évolution des lésions radiologiques, certains malades ont subi une surveillance radio-tomographique plus rapprochée.

III. — **Examens bactériologiques.**

— Les bacilloscopies : examens de crachats, tubages, examen direct et homogénéisation à la recherche de bacilles de Koch, ont été réalisés ainsi que des cultures sur milieu de Loweinstein, avant traitement et répétés chaque mois jusqu'à la fin de notre étude.

Nous avons recherché de façon systématique, avant le traitement, les résistances initiales primaires éventuelles. Ces antibiogrammes ont été réalisés sur les antibiotiques suivants : P. A. S., I. N. H., Streptomycine, Ethionamide, Viocyne, Kanamycine, Cyclosérine.

Dans un petit nombre de cas, nous avons réalisé des dosages sanguins des différents antibiotiques utilisés en cours de traitement, et recherché le taux d'inhibition des sérums ainsi testés sur une souche témoin de bacille de Koch : H 37 RV. Cette étude avait pour but de déterminer l'efficacité *in vitro* de l'association antibiotique choisie.

IV. — **Examens biologiques.**

Les examens biologiques de surveillance, que nous avons choisis pour notre étude, tenaient compte, d'une part des résultats obtenus par les auteurs ayant réalisé les précédentes expérimentations du Tréventix et, d'autre part, d'une étude faite antérieurement dans notre service.

Ces examens biologiques se répartissent de la façon suivante :

— *Bilan sanguin :*

- Glycémie,
- Azotémie,
- Vitesse de sédimentation globulaire.

Effectués avant traitement et poursuivis tous les mois.

— *Bilan hépatique :*

- Test de réaction mésenchymateuse (Test de Hanger, Test de Mac-Lagan au thymol).
- Test de rétention (Bilirubinémie : — directe,
  — indirecte,
  — totale).
- Test de cytolyse (Transaminases glutamino-oxalo-acétique,
  Transaminases glutamino-pyruvique).

L'ensemble de ces tests était réalisé avant tout traitement, puis de façon mensuelle.

— Dans certains cas, essentiellement lors de perturbations sévères de l'un ou plusieurs de ces tests, ceux-ci étaient complétés par un bilan plus approfondi : protidémie, cholestérolémie, électrophorèse protidique, épreuve de B.S.P., prothrombinémie, phosphatases alcalines.

En ce qui concerne le groupe de malades traités par l'association P.A.S.-Streptomycine-I.N.H., nous n'avons pas jugé nécessaire de réaliser de façon systématique ces bilans hépatiques, les réservant aux cas d'atteinte hépatique probable (éthylisme).

— *Bilan rénal :*

- PROTÉINURIE,
- GLYCOSURIE.

Réalisé avant traitement et en fin de traitement.

En conclusion,

Ces divers éléments ont été rapportés sur des fiches spécialement étudiées et réalisées pour cette étude, et qui comprenaient chacune quatre feuillets.

Sur le premier feuillet (I) :

— Etat civil du malade.
— Mode et date de début de la maladie.
— Type clinique et description radiologique des lésions.
— Terrain : éthylique, psychique, diabétique, gastrectomisé.
— Type de traitement : (doses, durée, associations).
— Résistance primaire.

Sur le deuxième feuillet (II) :

— *Tolérance :*

- Clinique : générale, digestive, neurologique, divers.
- Biologique : tests biologiques réalisés à l'entrée du malade dans le service, aux trentième, quarante-cinquième et quatre-vingt-dixième jours de traitement.

Sur le troisième feuillet (III) :

— *Surveillance physiologique du traitement :*

- Clinique : poids, température, vitesse de sédimentation globulaire.
- Bactériologique : examens directs et cultures.
- Radio-tomographique.

Sur le quatrième feuillet (IV) :

— *Résultats globaux :*

- Efficacité : clinique, radiologique, bactériologique.
- Tolérance : clinique, biologique.
- Résultats globaux : nul - utile - bon.

C. — PRESENTATION DES GROUPES DE MALADES

Notre étude, commencée dans le dernier trimestre de l'année 1966, s'est poursuivie jusqu'à ce jour (elle est d'ailleurs poursuivie afin de pouvoir juger sur un plus grand nombre de cas) et porte sur 124 malades.

Tous nos malades sont de sexe masculin. Ils présentaient une tuberculose de première atteinte récente et n'avaient jamais reçu de traitement antituberculeux auparavant.

Certains ont reçu, pendant quelque temps précédant leur entrée en milieu hospitalier, des traitements antibiotiques non spécifiques. Nous pouvons considérer tous ces sujets comme absolument « neufs » du point de vue thérapeutique antituberculeuse.

HOSPITALISATION.

Les malades de notre enquête ont été hospitalisés dans le Centre Hospitalier de Sainte-Marguerite à Marseille, les uns dans le Service de Clinique Pneumo-Phtisiologique de M. le Professeur J. CHARPIN, les autres dans le Service de Pneumo-Phtisiologie de M. le Professeur J. TARANGER.

Cette étroite collaboration s'est étendue à un certain nombre de sanatoriums qui ont accueilli nos malades et qui nous ont permis de poursuivre notre enquête pendant la durée fixée de trois mois. Les conditions qui ont amené les malades à être hospitalisés dans nos services, comme la durée entre les premiers signes et l'hospitalisation, sont extrêmement variables, comme nous pouvons le remarquer dans le tableau suivant :

Nombre de malades		121
Motifs d'hospitalisation	Dépistage	24
	Symptomatologie	97
	dont S. fonctionnels	34
	S. généraux	63

Ce tableau nous permet de constater le faible pourcentage d'hospitalisation par dépistage radiologique ; sur ces 24 dépistages, 17 le furent lors de contrôles divers (embauche, administration, contrôle annuel...) et 7 lors d'hospitalisation pour des troubles divers (examen préopératoire, hôpital psychiatrique...).

Ces dépistages représentent ainsi une proportion de 19,81 % par rapport à l'ensemble des premières atteintes de notre enquête. Pour expliquer ce pourcentage faible de dépistage, nous pouvons invoquer :

le fait que nos services hospitaliers ne reçoivent que des malades masculins à partir de 16 ans, et qu'il existe d'autres services hospitaliers recevant des tuberculeux et dans lesquels nous n'avons pas fait d'enquête.

Les autres malades (97) ont été hospitalisés à l'occasion de troubles divers, parmi lesquels nous devons retenir :

— 25 hémoptysies (20,83 %) ;

— 63 troubles de l'état général, dont l'amaigrissement représente le signe majeur le plus souvent rapporté et ayant motivé l'inquiétude du malade, et par là, son hospitalisation.

PROFESSIONS.

La tuberculose est une maladie sociale, et notre enquête ne peut que confirmer cette affirmation.

Les travailleurs journaliers, manœuvres, dockers occasionnels, représentent les professions les plus exposées, et parmi eux la main-d'œuvre étrangère, et plus particulièrement nord-africaine, paye un lourd tribu à la tuberculose (57 Nord-Africains + 8 Africains de race noire, soit au total une proportion de 52,41 %).

AGES (Schémas hors texte I et II).

Nous avons groupé les malades qui composent notre étude en fonction de tranches d'âge de *dix* années. Les résultats sont résumés ci-dessous :

Tranches d'âge	Nombre de sujets		Total
	Au P.A.S.	Au 1321 Th.	
11 à 20.....	0	1	1
21 à 30.....	17	11	28
31 à 40.....	19	10	29
41 à 50.....	10	11	21
51 à 60.....	11	13	24
61 à 70.....	5	11	16
71 et +.....	0	5	5

Les âges extrêmes de nos malades sont de 19 ans pour le plus jeune et de 80 années pour le plus âgé. C'est entre 21 et 60 ans que nous retrouvons le plus grand nombre de sujets.

Cette répartition appelle de notre part deux commentaires :

— D'une part, nos services ne sont pas habilités à recevoir des sujets de moins de 16 ans, ce qui explique que notre enquête ne touche que fort peu (1 cas) la population de la tranche de 0 à 20 ans.

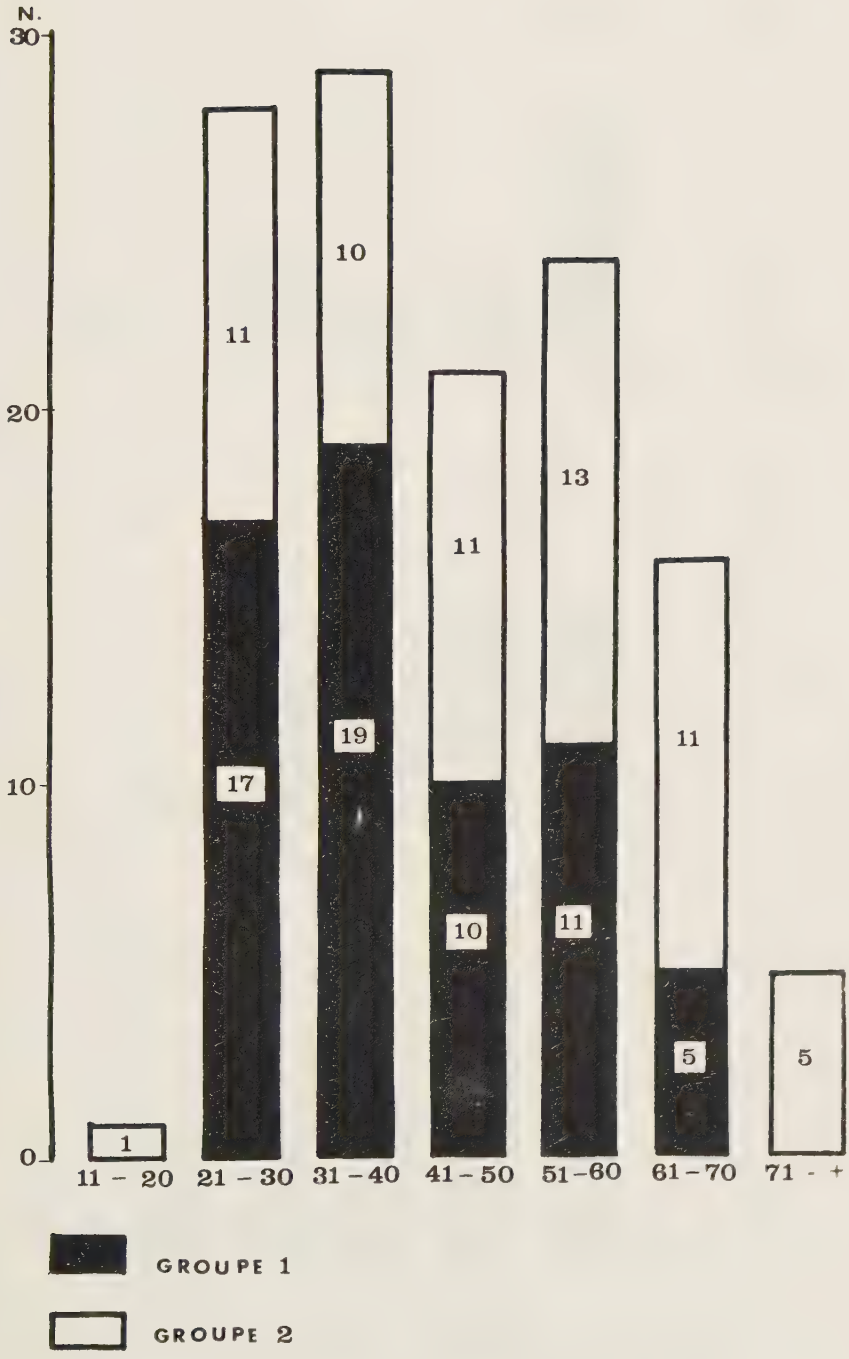
— D'autre part, nous sommes amenés à hospitaliser de nombreux vieillards d'asiles qui subissent des contrôles radioscopiques périodiques, ce qui tend à alourdir nos chiffres vers la tranche d'âge extrême.

Quoi qu'il en soit, notre moyenne d'âge, pour les 124 malades retenus, est de *44 ans*.

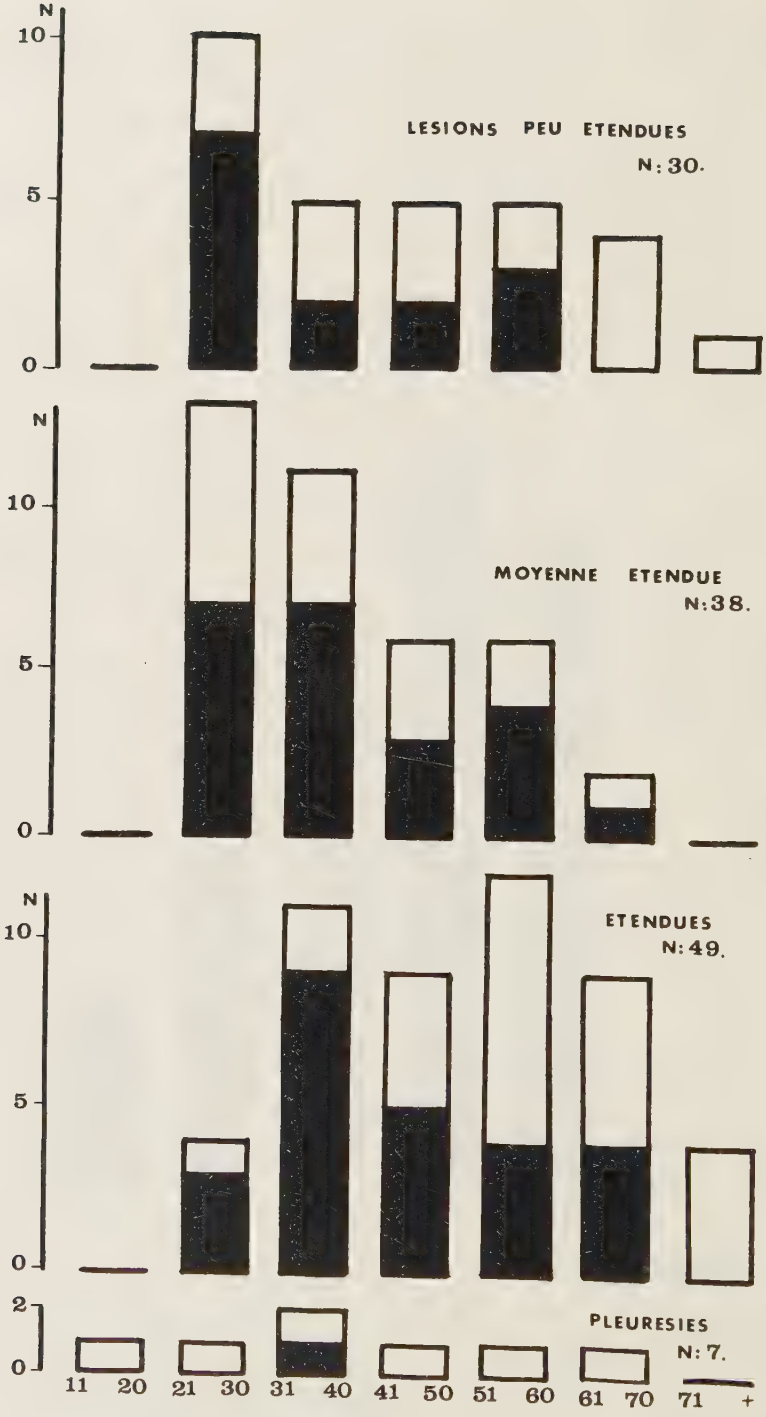
Nous avons jugé intéressant de faire figurer sur un schéma la répartition des groupes en fonction du traitement reçu, étant entendu que l'âge ne fut absolument pas déterminant dans ce choix (schéma 1).

Dans un second schéma, nous avons fait figurer les groupes d'âge en fonction de l'importance des lésions pulmonaires radiologiques. (Nous reviendrons plus loin, dans le chapitre « formes cliniques » sur les critères radiologiques de répartition entre lésions de petite étendue, moyennement étendues et étendues.)

Nous constatons que les tuberculoses jugées de petite ou de moyenne étendue touchent les groupes d'âges les plus jeunes (moyennes respectivement de 42 et de 38,5 années) alors que les tuberculoses étendues sont plus souvent l'apanage de la population la plus âgée (moyenne 50,6 années).



NOMBRE DE SUJETS PAR TRANCHE D'AGE



AGE DES SUJETS EN FONCTION DE L'ETENDUE DES LESIONS

A ce phénomène nous pouvons donner les raisons suivantes :

— Délabrement plus rapide et plus important sur un terrain de moindre résistance.

— Négligence plus grande de la part des malades âgés, chez qui une baisse de l'état général, une perte de poids, une anorexie isolée est mise sur le compte de l'âge.

ANTECEDENTS.

Parmi les antécédents de nos malades, nous avons essentiellement recherché les facteurs susceptibles d'influer sur l'évolution de la maladie tuberculeuse, ou sur la tolérance du sujet vis-à-vis du traitement ; ces modifications pouvant être à l'origine d'une erreur d'interprétation dans l'efficacité du traitement, sur les lésions strictement tuberculeuses.

Nous avons été amené à sélectionner les antécédents suivants :

— Ethylisme,

— Gastrectomie et Ulcère,

— Diabète,

— Psychisme.

Pour nos 124 malades, les résultats de l'enquête portant sur les antécédents sont rapportés dans le tableau suivant :

ANTECEDENTS

	Nombre de malades	%
Ethyliques	51	41,13 %
Gastrectomies	10	10,48 %
et Ulcères	3	
Diabète	2	1,6 %
Tr. psychiques	9	7,2 %

Nous devons également signaler *un* malade qui présentait une silico-tuberculose, *un* présentait un asthme associé, et *un* malade fut opéré d'une tumeur maligne pulmonaire greffée sur une tuberculose pulmonaire.

Ces résultats amènent un certain nombre de commentaires.

A la suite de nombreux auteurs, nous avons regroupé ces lésions selon la *surface* de parenchyme atteint, visible sur la radiographie standard (bien que cette appréciation reste très subjective).

Cette méthode nous a cependant permis de classer nos malades en trois groupes distincts :

1° **Lésions radiologiques peu étendues :**
Cas où les lésions ne dépassaient pas 20 % de surface pulmonaire.

2° **Lésions radiologiques de moyenne étendue :**
Cas où les lésions sont comprises entre 20 et 40 % de surface pulmonaire.

3° **Lésions radiologiques étendues :**
Cas où les lésions dépassaient 40 % de surface pulmonaire sur la radiographie standard.

Ainsi nous avons pu former quatre groupes distincts, en considérant à part les pleurésies tuberculeuses isolées, sans lésions parenchymateuses décelables. En effet, les sujets présentant des réactions pleurales plus ou moins importantes, associées à des lésions pulmonaires, ont été incorporés aux groupes précédents. Il faut souligner que la nature tuberculeuse des pleurésies isolées fut le plus souvent révélée par les résultats des ponctions-biopsies de plèvre.

Le tableau suivant nous donne le nombre de sujets dans chaque groupe précédemment défini, en tenant compte également du type de traitement appliqué.

TYPES CLINIQUES	Nombre de malades	TYPE de TRAITEMENT	
		P.A.S.	1321 Th.
Pleurésies	7	1	6
Lésions radiologiques peu étendues	30	14	16
Lésions radiologiques de moyenne étendue	38	22	16
Lésions radiologique étendues	49	25	24

Il est impossible, devant la diversité des formes anatomo-cliniques de tuberculose pulmonaire, d'isoler sur 124 cas des groupes

cohérents et suffisamment importants. Cependant, il nous a semblé important pour suivre l'évolution des lésions, d'isoler les sujets présentant des pertes de substances parenchymateuses, en fonction de l'importance des lésions parenchymateuses observées

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

	Perte de substance au sein des lésions parenchymateuses
Tuberculoses peu étendues	18/30
Tuberculoses de moyenne étendue.	26/38
Tuberculoses étendues	39/49

4° **Divers :**

Nous devons réunir ici des formes cliniques particulières.

— C'est ainsi que nous avons pu relever :

- 1 cas de silico-tuberculose,
- 1 cas de miliaire,
- 3 cas de tuberculoses laryngées associées aux lésions parenchymateuses. Ces troubles laryngés étant à l'origine de la découverte de la tuberculose pulmonaire, le plus souvent signe d'une atteinte sévère.

RESISTANCES PRIMAIRES.

L'étude des résistances primaires nous a paru un élément indispensable dans l'appréciation des résultats thérapeutiques de nos associations antibiotiques.

C'est dans cette optique qu'un antibiogramme était réalisé dès l'entrée des malades en service hospitalier.

Les résultats de cette recherche ont été les suivants :

— Sur nos 124 malades, 103 présentaient des cultures positives à partir desquelles nous avons recherché les résistances aux antibiotiques majeurs dans 97 cas.

— Sur ces 97 malades, nous trouvons 84 malades sensibles à tous les antibiotiques testés (P.A.S., STREPTOMYCINE, ISONIAZIDE, TRÉCATOR, VIOCYNE, KAMYCINE).

— 13 cas de résistance primaire, à un, deux ou plusieurs antibiotiques.

Ces résultats nous donnent dans la population de sujets de notre enquête, un pourcentage de résistance primaire de 13,40 %. Ce chiffre est supérieur aux statistiques données par les auteurs classiques (Etienne Bernard et Kreis, Canetti, Dreis, Thibier) pour lesquels le taux de résistance d'emblée se situe aux alentours de 10 %.

Si nous rentrons dans le détail, nous constatons que les résistances développées se répartissent de la manière suivante :

— Résistance à un antibiotique : 10 sujets.
— Résistance à deux antibiotiques : 1 sujet.
— Résistance à trois antibiotiques : 2 sujets.

En examinant la résistance développée par rapport aux antibiotiques considérés nous trouvons :

— *Résistance totale à :*

I.N.H.	5 souches
Streptomycine	3 souches
1314 Th.	1 souche

— *Sensibilité nettement diminuée à :*

I.N.H.	0 souche
Streptomycine	2 souches
1314 Th.	6 souches
P.A.S.	1 souche

Le tableau récapitulatif suivant résume l'ensemble des résultats trouvés au cours de notre enquête en ce qui concerne l'étude des résistances primaires.

Nombre de malades	124
Nombre de cultures positives	103
Nombre d'antibiogrammes effectués	97
Sensibilité totale	84 (86,6 %)
Résistance primaire	13 (13,4 %)

— L'éthylisme est au premier rang de cette enquête avec 51 sujets sur 124, soit une moyenne générale de 41,13 %. L'éthylisme fut à l'origine de troubles de la sphère hépato-digestive (anorexie, dyspepsies, gastralgies, malnutrition) et, dans certains cas, de cirrhoses vraies.

Nous avons dû tenir compte de ces conditions pour l'interprétation de la tolérance digestive (clinique et biologique) du traitement.

— Les malades ayant subi une gastrectomie forment un groupe de 10 sujets auquel nous devons adjoindre 3 malades porteurs d'ulcères gastro-duodénaux évolutifs (10,48 %). Sans insister sur la relation gastrectomie-tuberculose, cette fréquence relativement importante a retenu notre attention, pour les mêmes raisons que précédemment. La survenue de la tuberculose s'est faite en moyenne douze ans après la gastrectomie (variations entre 8 et 22 ans).

— Nous trouvons 9 sujets atteints de troubles psychiques (7,2 %).

Nous avons rapporté dans le tableau suivant le nombre des antécédents pathologiques selon l'importance des lésions pulmonaires.

Lésions Radiologiques	ANTECEDENTS			
	Ethyl.	Gastrectomie et ulcère	Diabète	Psychisme
Pleurésies	2	0	0	1
Lésions peu étendues	9	5 + 1	1	0
Lésions moyen. étendues ..	11	2 + 0	0	2
Lésions étendues ..	29	3 + 2	1	6

TYPES CLINIQUES.

Nos malades étaient porteurs de tuberculoses pulmonaires ou pleurales, mais évidemment à des degrés fort divers.

S'il nous a été aisé de classer à part les pleurésies tuberculeuses, par contre, le regroupement en lots cohérents de l'ensemble de nos sujets selon la gravité de l'atteinte tuberculeuse pulmonaire soulevait des difficultés, étant donné le nombre de facteurs intervenant dans l'appréciation de cette gravité.

TOLÉRANCE CLINIQUE

L'étude de la tolérance clinique de l'association utilisant le PROTHIONAMIDE et de sa toxicité a porté sur la série de 62 sujets soumis à ce traitement, pendant une durée de trois mois, et nous avons comparé les résultats obtenus, à la tolérance et à la toxicité de l'association classique avec le P.A.S. chez 62 sujets.

La tolérance clinique a porté :

— Sur la constatation de troubles cliniques éventuels apparus au cours du traitement ; cette recherche s'est effectuée sur l'apparition de troubles :

— Digestifs,

— Neurologiques,

— et divers.

— Nous avons recherché, par ailleurs, les facteurs individuels pouvant être liés à ces incidents.

— Enfin, nous avons tenté une synthèse de cette étude en relevant les arrêts de traitement, les différences entre nos deux séries de malades, et les faits positifs à mettre à l'actif de l'un ou l'autre des traitements en terminant par une étude de l'ensemble des résultats obtenus, par différents auteurs ayant utilisé le 1321 Th.

I. — LES INCIDENTS OBSERVES

Dans ce chapitre nous allons faire figurer tous les incidents que nous avons retrouvés au cours des trois mois de traitement dans chacune des deux séries de malades.

Par la suite, nous discuterons de l'opportunité de rattacher les troubles observés à la prise d'un ou plusieurs médicaments utilisés.

A. — TROUBLES DIGESTIFS.

Nous avons recherché chez nos malades les troubles digestifs de toutes sortes, qui pouvaient survenir au cours des trois mois de notre surveillance. Nous avons regroupé ces troubles en deux lots : dans l'un, les troubles que nous avons qualifiés de mineurs sont des troubles digestifs qui ont rétrocédé spontanément ou sous l'action d'un traitement symptomatique banal et n'ayant en aucune sorte entraîné une modification ou un arrêt, même momentané, du traitement.

Les autres troubles, ou troubles majeurs, sont au contraire les troubles ayant entraîné une interruption passagère ou définitive de l'un ou l'autre médicament utilisé.

a) **Les troubles digestifs mineurs.**

Groupe I (Traitement : P.A.S. + Streptomicine + I.N.H.).

Treize malades sur les 62 présentèrent des troubles digestifs mineurs. Ces troubles se répartissent de la manière suivante :

— *Inappétence :* 5 fois, dont un cas accompagné de ballonnement postprandial.

— *Episodes diarrhéiques :* 4 fois ; ces troubles, en général précoces, se sont accompagnés dans un cas de vomissements.

— *Nausées :* 2 fois.

— *Gastralgies :* 2 fois, à type de brûlures épigastriques qui ont cédé sous l'influence d'un traitement symptomatique.

— *Dyspepsies :* 2 fois.

— *Vomissements :* 1 fois.

Groupe II (Traitement Tréventix + I.N.H. + Streptomycine).

Lot A (Tréventix intraveineux).

Quatre malades, sur les 20 sujets de notre enquête, présentèrent de légers troubles qui n'entraînèrent pas d'interruption de traitement :

— *Gastralgies :* 2 cas apparaissant tardivement après deux mois et demi de traitement et entraînant dans un cas une inappétence tenace.

— *Inappétence :* avec trouble digestif à type de dyspepsie dans un cas.

— *Vomissements + gastralgies :* survenant après un mois de traitement dans un cas.

Lot B (Tréventix oral).

Dix sujets sur 42 présentèrent des troubles mineurs.

— *Gastralgies :* 6 fois.

Dans les six cas, ces gastralgies, à type de brûlures, sont survenues très précocement (un mois de traitement) et semblaient influencées par la prise des comprimés de 1321 Th. Ces troubles ont été parfaitement calmés par l'absorption durant quelques jours de pansements gastriques. Les douleurs ne sont pas réapparues par la suite.

— *Episodes diarrhéiques :* 3 fois.

Dans deux cas, ces épisodes diarrhéiques ont accompagné les douleurs digestives et dans un cas se sont accompagnés d'une inappétence tenace.

— *Inappétence :* 2 fois.

— *Vomissements :* 1 fois, en début de traitement et ayant parfaitement répondu au traitement symptomatique.

— *Hépatalgies :* dans 1 cas, étant apparues spontanément chez un éthylique, après deux mois de traitement, s'accompagnant d'une hypertrophie hépatique douloureuse à la palpation.

Au total, en ce qui concerne le traitement par TRÉVENTIX, tant par voie intraveineuse que par voie orale, nous trouvons :

— 14 sujets ayant présenté, au cours de l'évolution de leur traitement, des troubles digestifs mineurs, sur les 62 sujets de notre enquête.

b) **Les troubles digestifs majeurs.**

GROUPE I (P.A.S. + STREPTOMYCINE + I.N.H.).

Deux sujets ont présenté des troubles digestifs que nous pouvons qualifier de majeurs, puisque ces troubles nous ont obligés à modifier le traitement d'origine.

— Dans un cas, *vomissements,* accompagnés de *nausées,* et entraînant une inappétence durable. Ces troubles apparaissant dès le début du traitement ont nécessité un arrêt temporaire de dix jours du traitement antibiotique.

Cependant, la reprise du traitement a pu être possible par la suite, avec un traitement symptomatique d'appoint.

— Dans un cas, des *gastralgies* avec *inappétence* persistante malgré les tentatives de traitement symptomatique ont nécessité l'arrêt définitif des perfusions de P.A.S. après deux mois et demi de traitement.

Cependant, paradoxalement, ce traitement a pu être poursuivi par P.A.S. buccal, STREPTOMYCINE et RIMIFON étant administrés par voie intramusculaire.

GROUPE II (TRÉVENTIX).

Lot A (1321 Th. intraveineux).

Deux arrêts de traitement.

— Dans un cas : arrêt définitif du 1321 Th. après un mois de traitement à cause de *gastralgies* à type de brûlures épigastriques.

— Dans un cas : l'arrêt des perfusions de 1321 Th. a été plus tardif (deux mois et demi) à cause de *gastralgies* accompagnées de *nausées.* Toutefois, dans ce cas, la poursuite du traitement a pu être réalisée par voie buccale et le TRÉVENTIX en comprimés a été parfaitement toléré.

Lot B (1321 Th. oral).

— Un arrêt définitif de traitement, survenant après deux mois et demi chez un éthylique majeur, qui a présenté des *vomissements* bilieux associés à un épisode anurique transitoire.

Dans les tableaux suivants nous retrouvons, d'une part, l'ensemble des malades ayant présenté des troubles digestifs, et, d'autre part, le détail des troubles constatés.

TABLEAU I

Troubles digestifs	Série P.A.S. 62 malades	Série Treventix 62 malades		
		I.V. 20	Oral 42	Total
Troubles mineurs . .	13	4	10	14
Troubles majeurs . .	2	2	1	3
TOTAL	15	6	11	17

TABLEAU RECAPITULATIF
DES ACCIDENTS SURVENUS EN COURS DE TRAITEMENT

Troubles digestifs	Date d'apparition	Antécédents	Age	Lésions Radiologiques
MALADES au P.A.S.				
TROUBLES MINEURS				
Obs. 1. — Gastralgies + Nausées	1 mois	—	28	Peu étendues
Obs. 2. — Gastralgies + Nausées	15 jours	—	24	»
Obs. 3. — Dyspepsies . .	2 mois	—	45	Moy. étendues
Obs. 4. — Inappétence .		—	55	»
Obs. 5. — Inappétence .		Ethyl. + Gastrectomie	40	Etendues
Obs. 6. — Inappétence .		Ethylisme	44	»
Obs. 7. — Inappétence .		Ethylisme	39	»
Obs. 8. — Inappétence + Dyspepsie		—	34	»
Obs. 9. — Episodes Diarrhéiques	1 mois	Ethylisme	43	»
Obs. 10. — Diarrhées		Ethyl. + Ulcère	59	»
Obs. 11. — Diarrhées + Vomissements		—	31	»
Obs. 12. — Diarrhées . . .		Ethylisme	61	»
Obs. 13. — Nausées		Ethylisme	40	»
TROUBLES MAJEURS				
Obs. 14. — Gastralgies + Inappétence (passage par voie buccale)	2 mois ½	—	21	Moy. étendues
Obs. 15. — Vomissements + Nausées + Inappétence (arrêt trt. 10 jours)		Gastrectomie	57	»

Troubles digestifs	Date d'apparition	Antécédents	Age	Lésions Radiologiques
MALADES au 1321 Th.				
TROUBLES MINEURS				
1321 Th. Oral :				
Obs. 1. — Gastralgies ...	Début	Tr. Psychique	73	Etendues
Obs. 2. — Gastralgies + Diarrhées	1 mois	Ethylisme	46	»
Obs. 3. — Gastralgies ...	Début	Ethylisme	38	»
Obs. 4. — Gastralgies + Diarrhées		Ethyl. + Gastrectomie	62	Peu étendues
Obs. 5. — Gastralgies ...	1 mois	—	28	Moy. étendues
Obs. 6. — Gastralgies ...	Début	Ethylisme	25	»
Obs. 7. — Inappétence ..		Ethyl. + Psych.	68	Etendues
Obs. 8. — Inappétence + Diarrhée		Gastrectomie	72	»
Obs. 9. — Vomissements.	Début	Psychique	66	»
Obs. 10. — Hépatalgies ..	3 mois	Ethylisme	54	»
1321 Th. I.V. :				
Obs. 11. — Gastralgies ...	3 mois	—	46	Peu étendues
Obs. 12. — Gastralgies + Inappétence		—	63	»
Obs. 13. — Gastralgies + Vomissements	1 mois	—	57	Etendues
Obs. 14. — Inappétence + Dyspepsie		Diabétique	56	Peu étendues
TROUBLES MAJEURS				
1321 Th. Oral :				
Obs. 15. — Vomissements (arrêt trt.)	2 mois	Ethyl. + Psych.	50	Etendues
1321 Th. I.V. :				
Obs. 16. — Gastralgies ...	1 mois	—	26	Peu étendues
Obs. 17. — Gastralgies + Nausées (trt. per os) ..		—	61	Etendues

B. — MANIFESTATIONS NERVEUSES ET NEURO-PSYCHIQUES.

Sous ce vocable, nous entendons tous les troubles de la sphère neurologique et psychiatrique survenus au cours des trois mois de surveillance. L'interprétation de l'origine de ces troubles et leur signification propre faisant l'objet d'une étude ultérieure. Nous avons séparé les troubles mineurs (sans interruption de traitement) des troubles majeurs (ayant nécessité une interruption de traitement momentanée ou définitive).

a) **Les troubles mineurs.**

Groupe I (P.A.S.).

Douze malades, sur les 62 de notre série, ont présenté au cours des trois mois de traitement, des troubles divers relevant de la sphère neurologique ou neuro-psychiatrique. Ces troubles furent cependant légers et n'entraînèrent pas de modification du traitement antituberculeux.

Ces troubles se répartissent de la façon suivante :

— *Céphalées :* quatre malades ont présenté, au cours du traitement, des céphalées le plus souvent dans les heures suivant les perfusions, et s'accompagnant généralement de sensation ébrieuse et de vertiges.

— *Excitation :* quatre malades ont présenté des troubles à type de phase d'excitation, d'agressivité, de mauvaise adaptation à la discipline hospitalière, ces troubles s'accompagnant d'insomnie (apparition le plus souvent tardive, 2 mois).

— *Vertiges :* trois sujets ont présenté des troubles de l'équilibration, s'accompagnant le plus souvent, comme nous l'avons vu précédemment, de céphalées.

— *Syndrome douloureux des membres inférieurs :* trois malades ont présenté, au cours du traitement, des troubles sensitifs des membres inférieurs, à type de paresthésies douloureuses. Cependant, chez un seul sujet on retrouve la notion de syndrome polynévritique éthylique ancien. Chez les deux autres sujets, on ne retrouve ni troubles de la réflexivité, ni amyotrophie.

— *Somnolence :* un sujet a présenté après deux mois de traitement un état de somnolence progressive avec phase d'obnubilation et de désorientation.

— *Troubles psychiatriques :* chez un sujet, on note une tendance dépressive et de l'anxiété, nécessitant des consultations et un traitement en milieu psychiatrique.

Groupe II (Tréventix).

Lot A (Tréventix intraveineux).

Deux malades présentèrent des troubles mineurs.

— Un sujet a présenté des manifestations hypocondriaques.

— Un malade a présenté un état dépressif, nécessitant l'intervention des neuropsychiatres. Cet état s'accompagnant de céphalées.

Lot B (TRÉVENTIX oral).

Dix sujets présentèrent des troubles :

— *Céphalées :* trois malades présentèrent, en cours de traitement, des céphalées. Dans un cas ces céphalées sont apparues très précocement (15 jours), s'accompagnant d'insomnie et de tremblements des membres supérieurs. Un traitement symptomatique est rapidement venu à bout de ces signes. Dans un autre cas, les céphalées se sont accompagnées de vertiges et sont apparues tardivement.

— *Excitation :* cinq malades ont présenté des phases d'excitation avec insomnie, apparaissant plus ou moins tardivement.

— *Somnolence :* un sujet a présenté une somnolence progressive après deux mois de traitement.

— *Troubles auditifs :* un malade a signalé une baisse de l'acuité auditive en cours de traitement sans qu'une lésion puisse être décelée par l'examen audiométrique.

b) **Les troubles majeurs.**

GROUPE I (P.A.S.).

Nous avons dû interrompre le traitement antituberculeux dans deux cas.

Dans les deux cas, nous avons dû interrompte la STREPTOMYCINE, à la suite de la découverte de troubles auditifs.

— Un malade a présenté une hypoacousie bilatérale ayant nécessité l'interruption de la STREPTOMYCINE après deux mois de traitement. (Indépendamment de ces troubles, ce malade a présenté des douleurs musculaires au niveau des loges antéro-externes des membres inférieurs.)

— Un malade a présenté des vertiges après un mois de traitement, nous amenant à pratiquer un examen audiométrique qui a révélé un déficit cochléo-vestibulaire. Par prudence nous avons abandonné la STREPTOMYCINE.

GROUPE II (TRÉVENTIX).

Lot A (TRÉVENTIX intraveineux).

— Dans un cas, des céphalées tenaces accompagnées de vertiges ont nécessité un arrêt momentané des perfusions de TRÉVENTIX pendant une durée de huit jours. La reprise du traitement par la suite ne s'est accompagnée d'aucune réapparition des troubles.

Lot B (TRÉVENTIX oral).

— Dans un cas, apparition de vertiges, après un mois de traitement et la découverte à l'examen audiométrique de troubles cochléo-vestibulaires, nous a fait interrompre la STREPTOMYCINE.

Les deux tableaux suivants résument les observations décrites ci-dessus.

Troubles nerveux	P.A.S. (62 malades)	1321 Th. (62 malades)		
		I.V. 20 m.	Oral 42 m.	Total
Troubles mineurs ..	12	2	10	12
Troubles majeurs ..	2	1	1	2
TOTAL	14	3	11	14

TABLEAU RECAPITULATIF DES ACCIDENTS NEURO-PSYCHIQUES SURVENUS EN COURS DE TRAITEMENT

Troubles Neuro-Psych.	Date d'appa-rition	Antécédents	Age	Lésions radiologiques
MALADES au P.A.S.				
TROUBLES MINEURS				
Obs. 1. — Céphalées		—	28	Peu étendues
Obs. 2. — Céphalées + Vertiges + Nervosisme		—	45	Moy. étendues
Obs. 3. — Céphalées + Vertiges	2 mois ½	—	31	Moy. étendues
Obs. 4. — Céphalées + Vertiges		—	54	»
Obs. 5. — Excitation	1 mois	Ethylisme	38	»
Obs. 6. — Excitation	2 mois	Ethylisme	29	»
Obs. 7. — Excitation		—	34	Moy. étendues
Obs. 8. — Somnolence + Obnubilation	2 mois	—	55	Moy. étendues
Obs. 9. — Paresthésies douloureuses des membres inférieurs		Gastrectomie	57	»
Obs. 10. — Paresthésies douloureuses des membres inférieurs		Ethyl. + Ulcère	61	Etendues
Obs. 11. — Syndrome Polynévritique (éthyl.) ...		Ethylisme	70	»
Obs. 12. — Troubles psychiques + anxiété		Asthme	31	»
TROUBLES MAJEURS				
Obs. 13. — Vertiges + Troubles audiométr. (arrêt strepto.)	1 mois	—	38	Moy. étendues
Obs. 14. — Paresthésies des membres inférieurs. Hypoacousie bilat. (arrêt strepto.) ..	2 mois	—	29	Peu étendues

Troubles neuro-psych.	Date d'apparition	Antécédents	Age	Lésions radiologiques
MALADES AU TREVENTIX				
TROUBLES MINEURS				
1321 Th. Oral :				
Obs. 1. — Céphalées		—	25	Moy. étendues
Obs. 2. — Céphalées + Insomnies		—	37	Peu étendues
Obs. 3. — Céphalées + Vertige	2 mois	Psychique	73	Etendues
Obs. 4. — Insomnies ...		Ethylisme	57	
Obs. 5. — Insomnies ...	1 mois 1/2	Ethylisme + gastrectomie	56	Peu étendues
Obs. 6. — Insomnies ...		Ethylisme	48	Moy. étendues
Obs. 7. — Troubles auditifs		Ethylisme	38	Etendues
Obs. 8. — Excitation ...	10 jours	Psychique	80	»
Obs. 9. — Somnolence ..	2 mois	Psychique	66	»
Obs. 10. — Phases d'obnubilation + désorientation	2 mois	—	59	»
1321 Th. I.V. :				
Obs. 11. — Céphalées + Etat dépressif		—	63	Peu étendues
Obs. 12. — Manifestations hypochondriaques		—	22	Moy. étendues
TROUBLES MAJEURS				
Obs. 13. — 1321 Th. Oral Vertiges + troubles audiométriques ..... (arrêt strepto.)	1 mois	Ethylisme	71	Peu étendues
Obs. 14. — 1321 Th. I.V. Céphalées + Vertiges (arrêt momentané)		Ethylisme	62	Etendues

C. — TROUBLES DIVERS.

Dans ce chapitre nous avons recueilli toutes les manifestations autres que digestives ou neuro-psychiatriques survenues au cours de la surveillance du traitement.

Certaines de ces manifestations ne sont que des épisodes morbides au cours de l'évolution d'une maladie au long cours, mais nous avons jugé que nous devions relever scrupuleusement tous ces troubles, sans tenir compte a priori du rapport de ces manifestations avec le traitement institué.

Ici aussi, pour la commodité de notre exposé, nous avons classé ces troubles en incidents mineurs et incidents majeurs.

a) **Les troubles mineurs.**

Groupe *A* (Traitement P.A.S.).

— Dix sujets présentèrent au cours des trois mois de surveillance, des troubles divers ne nécessitant pas cependant d'arrêt de traitement.

— *Troubles de type allergique :* six sujets présentèrent des troubles cutanés que nous avons réunis dans ce chapitre de troubles allergiques. En effet, une allergie médicamenteuse peut être retenue à l'origine de la majeure partie de ces lésions puisque ayant rétrocédé sous l'influence des antihistaminiques.

• *Lésions eczémateuses :* trois malades présentèrent des dermites eczémateuses au niveau des membres supérieurs de la face ou du tronc. Ces lésions étaient localisées et ont parfaitement régressé avec un traitement symptomatique.

• *Exanthème prurigineux :* deux malades ont présenté des lésions cutanées exanthémateuses très prurigineuses.

• *Prurit :* un malade a présenté au niveau du thorax un prurit particulièrement tenace, après un mois de traitement, sans lésions cutanées.

— *Douleurs articulaires :* un sujet a présenté après deux mois de traitement des douleurs articulaires fugaces de la ceinture scapulaire entraînant une impotence fonctionnelle modérée. Ces troubles ont disparu après un traitement antalgique banal.

— *Troubles visuels :* deux sujets présentèrent des troubles visuels.

Un malade présenta une kératite de l'œil droit.

Un malade présenta une baisse de l'acuité visuelle sans lésions décelables.

— Enfin, signalons un malade ayant présenté des hémoptysies récidivantes, après deux mois de traitement.

Groupe II (Traitement Tréventix).

Lot A (Prothionamide intraveineux).

— Un sujet a présenté, après un mois et demi de traitement, des douleurs articulaires, durant quelques jours, rapidement régressives après un traitement antalgique banal.

Lot B (Prothionamide oral).

— Huit sujets sur 42 présentèrent des troubles divers mineurs.

— *Douleurs articulaires :* trois sujets présentèrent des douleurs articulaires, erratiques fugaces, spontanément résolutives en quelques jours, ou sous traitement antalgique banal.

Ces douleurs ne se sont accompagnées d'aucun signe local (rougeurs, tuméfactions).

— *Troubles de type allergique :* un malade a présenté un prurit au niveau de la face antérieure du tronc, sans lésions cutanées.

— *Phlébites :* deux malades présentèrent au cours de l'évolution de leur maladie tuberculeuse et sous traitement, une phlébite des membres inférieurs, apparue précocement (15 jours pour l'un et un mois pour l'autre).

Ces phlébites ont évolué vers la guérison sans complication, sous traitement anticoagulant.

— Enfin, deux malades ont présenté des troubles que nous signalons comme « incidents de parcours » au cours de la maladie tuberculeuse.

Dans un cas, pneumothorax spontané localisé, après deux mois de traitement.

Dans un autre cas, troubles cutanés et paresthésies des extrémités des membres inférieurs en rapport vraisemblablement avec une phlébite récente.

b) **Les troubles majeurs.**

Groupe I (P.A.S.).

Quatre sujets présentèrent des troubles divers, suffisamment importants pour entraîner un arrêt momentané du traitement.

— *Intolérance veineuse :* chez un malade nous avons dû interrompre durant une semaine le traitement par perfusion, car il présentait une sclérose veineuse.

— *Douleurs articulaires :* des douleurs articulaires, diffuses, ont nécessité l'arrêt du P.A.S. intraveineux durant dix jours, chez un malade, survenant après un mois et demi de traitement.

— *Troubles allergiques médicamenteux :* l'apparition de lésions cutanées de type purpurique, au niveau des membres, dix jours après le début du traitement nous ont obligé à interrompre momentané-

ment le traitement. La reprise de celui-ci a pu être effectuée avec adjonction d'un traitement antihistaminique.

— *Lésions cutanées d'intolérance médicamenteuse :* un sujet a présenté des lésions cutanées de type eczémateux ayant disparu après arrêt de la STREPTOMYCINE.

GROUPE II (PROTHIONAMIDE).

Lot A (intraveineux).

Aucun trouble, dans cette série, ne nous a obligé à interrompre le traitement, même momentanément.

Lot B (oral).

Deux arrêts de traitement.

— *Troubles cutanés :* un malade a présenté un prurit généralisé sans lésions cutanées, particulièrement rebelle, nécessitant un traitement symptomatique, et l'arrêt de la STREPTOMYCINE.

— Enfin, un malade a présenté après deux mois de traitement, une embolie artérielle du membre inférieur et est décédé avant qu'un geste thérapeutique ne puisse être envisagé.

On peut penser, dans ce cas, que le traitement n'est pas à l'origine de l'accident survenu, ce qui justifie son éviction de nos résultats.

De la même manière que précédemment, deux tableaux résument les différents incidents observés.

TABLEAU I. — INCIDENTS OBSERVES

TROUBLES DIVERS	P.A.S. 62 malades	13 21 Th. 62 Malades		
		I.V. 20 mal.	Oral 42 mal.	TOTAL
Troubles mineurs ..	10	1	8	9
Troubles majeurs ..	4	0	1	1
TOTAL	14	1	9	10

TABLEAU RECAPITULATIF DES TROUBLES DIVERS OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT

Troubles divers	Date d'apparition	Antécédents	Age	Lésions Radiologiques
MALADES au P.A.S.				
TROUBLES MINEURS				
Obs. 1. — Lésions cutanées de type eczémateux		Ethylisme	57	Peu étendues
Obs. 2. — Lésions cutanées de type eczémateux		—	34	»
Obs. 3. — Lésions cutanées de type eczémateux		—	27	»
Obs. 4. — Exanthème prurigineux		Ethylisme	60	Etendues
Obs. 5. — Prurit Thorax	1 mois	—	34	»
Obs. 6. — Dermatose prurigineuse des M. Inf. .	Début	—	37	Etendues
Obs. 7. — Baisse acuité visuelle		Ethylisme	37	Etendues
Obs. 8. — Kératite œil dr.		—	54	Moy. étendues
Obs. 9. — Douleurs articulaires	2 mois	Ethylisme	43	Etendues
Obs. 10. — Hémoptysies .	2 mois	Ethylisme	44	»
TROUBLES MAJEURS				
Obs. 11. — Lésions cutanées de type eczémateux (arrêt strepto.)		Ethylisme	53	Peu étendues
Obs. 12. — Lésions purpurriques des membres (arrêt strepto.)	Début	Gastrectomie	47	Etendues
Obs. 13. — Sclérose veineuse		—	50	»
Obs. 14. — Douleurs articulaires (arrêt momentané)	1 mois ½	—	31	»

Troubles divers	Date d'apparition	Antécédents	Age	Lésions Radiologiques
MALADES AU TREVENTIX				
TROUBLES MINEURS				
1321 Th. Oral :				
Obs. 1. — Douleurs articulaires		Ethylisme	46	Etendues
Obs. 2. — Douleurs articulaires		—	28	Moy. étendues
Obs. 3. — Douleurs articulaires	3 mois	Psychique	68	Moy. étendues
Obs. 4. — Douleurs articulaires	1 mois ½	Ethylisme	53	Pleurésie
Obs. 5. — Paresthésies des membres inf. ..	Début	Ethyl. + Phléb.	35	Etendues
Obs. 6. — Phlébite des membres inférieurs	20 jours	—	33	Moy. étendues
Obs. 7. — Phlébite des membres inférieurs	1 mois	Ethyl. + Gastr.	56	Peu étendues
Obs. 8. — Prurit thorax .		—	37	»
Obs. 9. — Pneumothorax spontané	2 mois	Ethylisme	29	Etendues
TROUBLES MAJEURS				
1321 Th. Oral :				
Obs. 10. — Prurit généralisé (arrêt strepto.) ..		Ethylisme	60	Etendues

II. — ESSAI D'INTERPRETATION DES PHENOMENES D'INTOLERANCE

Après avoir envisagé dans le détail tous les troubles rencontrés au cours de la surveillance de nos malades, nous devons rechercher les facteurs individuels susceptibles d'intervenir dans la genèse de ces troubles, afin de pouvoir, dans une étude synthétique, mettre en évidence les présomptions d'imputabilité du traitement antituberculeux vis-à-vis de ces incidents.

Nous étudierons :

A. — *Les facteurs individuels liés aux incidents observés.*

B. — *Etude synthétique.*

C. — *Tolérance du 1321 Th.*

A. — FACTEURS INDIVIDUELS LIES AUX INCIDENTS OBSERVES.

Nous envisagerons dans ce chapitre le rôle des antécédents (digestifs, neurologiques et psychiques, éthylisme), de l'âge et de la gravité de la tuberculose.

1° **Les antécédents.**

a) *Antécédents digestifs.*

Les ulcères gastro-duodénaux évolutifs, les gastrectomies, associés ou non à l'éthylisme, jouent un rôle important dans la genèse des troubles digestifs observés au cours du traitement et dans la tolérance de celui-ci.

— Dans la série de malades au P.A.S. :

Parmi les 15 sujets ayant présenté des troubles digestifs, mineurs ou majeurs, nous retrouvons :

Trois sujets ayant des antécédents digestifs (un ulcéreux évolutif et deux gastrectomisés).

Sept sujets présentant un éthylisme important et reconnu. (Le séjour hospitalier n'entraînant pas forcément une diminution de l'intempérance.)

— Dans la série de malades au PROTHIONAMIDE (oral ou intraveineux) :

Sur les 17 sujets ayant présenté des troubles digestifs ayant ou non entraîné une interruption de traitement, nous pouvons dénombrer : 10 sujets présentant des antécédents répartis de la façon suivante :

2 sujets gastrectomisés,

1 diabétique,

7 sujets éthyliques.

D'autre part, chez certains malades présentant des antécédents neuro-psychiques, l'allégation de troubles digestifs subjectifs rend difficile l'interprétation de ces troubles vis-à-vis du traitement.

Deux sujets rentrent dans cette catégorie.

b) *Antécédents neurologiques et neuro-psychiatriques.*

Dans l'apparition des troubles neuro-psychiques et dans l'évolution de ceux-ci, il est indéniable que les antécédents neurologiques et psychiques, ainsi que l'éthylisme chronique, jouent un rôle important.

— Dans le premier groupe de malades (P.A.S.).

Quatorze sujets présentèrent des troubles nerveux ou psychiatriques au cours des trois mois de traitement. Parmi eux nous relevons :

Trois éthyliques majeurs : deux d'entre eux présentaient des paresthésies douloureuses des membres inférieurs et il est difficile, dans ces cas, de donner au traitement la seule responsabilité de ces troubles, sans invoquer la possibilité d'un syndrome polynévritique éthylique débutant.

Le troisième malade, éthylique, a présenté au cours du traitement des phases d'excitation et d'insomnie.

— Dans le deuxième groupe de malades (PROTHIONAMIDE).

Parmi les 14 malades qui ont présenté des troubles nerveux et psychiques, nous trouvons :

Trois sujets qui présentaient des troubles psychiques dans leurs antécédents :

Un sujet présenta après deux mois de traitement, des phases de somnolence, imputables. du moins en partie, à ses antécédents.

Un sujet, par contre, a présenté des troubles à type d'excitation.

Le troisième malade, des céphalées avec vertiges.

Six sujets étaient des éthyliques majeurs.

Trois ont présenté des troubles à type de nervosisme, d'irritabilité et d'insomnie.

Deux ont présenté des troubles auditifs.

Un, enfin, a présenté des céphalées avec vertiges.

c) *Ethylisme.*

Nous avons vu précédemment combien l'éthylisme chronique et majeur pouvait intervenir dans les troubles digestifs et neuropsychiques. Cependant, c'est dans l'allégation de troubles divers que nous rencontrons le plus de sujets éthyliques rendant parfois difficile l'interprétation de ces troubles.

— Dans le premier groupe (P.A.S.).

Parmi les 14 sujets ayant présenté des troubles, nous retrouvons :

Six éthyliques alléguant des troubles divers, et un sujet ancien gastrectomisé ayant présenté des troubles cutanés d'intolérance médicamenteuse.

— Dans le deuxième groupe (PROTHIONAMIDE).

Dix sujets présentèrent des troubles variés. Parmi ces malades nous avons :

Six éthyliques.

Un gastrectomisé qui présenta une phlébite du membre inférieur.

Un malade présentant des troubles psychiques et qui se plaignit de douleurs articulaires.

2° **Rôle de l'âge.**

Il est certain que l'âge des malades est un facteur intervenant dans la survenue des incidents en cours de traitement. Il suffit pour

nous en rendre compte de comparer la moyenne d'âge des malades ayant présenté des troubles avec la moyenne d'âge de l'ensemble de nos malades des deux séries.

La moyenne d'âge générale des malades est de 44 ans.

Moyenne d'âge des malades ayant présenté :

— des troubles digestifs ..... 47 ans
— des troubles neurologiques ..... 49 ans
— des troubles divers ..... 48 ans

3° **Gravité des lésions tuberculeuses.**

Si nous nous référons à l'importance des lésions pulmonaires radiologiques comme critère de gravité de la tuberculose, nous constatons :

— Que les malades présentant en cours de traitement des incidents à type de troubles digestifs, neuro-psychiques, divers, représentent 63 % des malades ayant des lésions pulmonaires étendues.

Par contre, ces troubles se retrouvent chez 52 % des sujets présentant une tuberculose moyennement étendue et 53 % pour les tuberculoses peu étendues.

De plus, certains sujets présentaient à la fois deux ou plusieurs troubles différents (digestifs + neuro-psychiques, ou digestifs et troubles cutanés) et nous n'avons tenu compte dans ces cas que du trouble dominant.

B. — ETUDE SYNTHETIQUE.

Nous allons envisager, d'une part, les arrêts de traitement et, d'autre part, les présomptions d'imputabilité du PROTHIONAMIDE dans la genèse des troubles.

a) **Les arrêts de traitement.**

GROUPE I (P.A.S.).

— *Troubles digestifs :* deux arrêts de traitement.

Dans un cas, arrêt momentané de dix jours pour vomissements et nausées.

Dans le deuxième cas, les gastralgies, entraînant une inappétence, ont fait arrêter le traitement par voie intraveineuse. Par contre le P.A.S. par voie buccale a été bien toléré.

L'un des deux malades était un gastrectomisé.

— *Troubles neuro-psychiques :* deux arrêts de traitement.

Dans les deux cas il s'agissait de troubles auditifs, mis en évidence par examens audiométriques et ayant entraîné par prudence l'arrêt de la STREPTOMYCINE et son remplacement par un autre antibiotique.

Ces troubles survenant après un mois de traitement, dans un cas, se sont associés à des vertiges.

Dans l'autre cas, survenant après deux mois de traitement, se sont accompagnés de douleurs musculaires au niveau des membres inférieurs.

— *Troubles divers :* quatre arrêts de traitement.

Arrêt momentané d'une semaine pour intolérance à type de sclérose veineuse dans un cas.

Arrêt de dix jours des perfusions, après un mois et demi de traitement chez un malade gastrectomisé, présentant des douleurs articulaires.

Arrêt momentané également chez un sujet ayant présenté des lésions cutanées d'intolérance médicamenteuse de type allergique (lésions purpuriques des membres). La reprise du traitement a pu être réalisée après dix jours d'arrêt en associant des antihistaminiques.

Arrêt de la STREPTOMYCINE chez un sujet présentant une réaction d'intolérance médicamenteuse, caractérisée par un eczéma.

GROUPE II (PROTHIONAMIDE).

— *Troubles digestifs :* trois arrêts de traitement.

Dans un cas, les gastralgies et les nausées ont nécessité l'interruption du PROTHIONAMIDE par voie veineuse et son remplacement par voie buccale.

Dans les deux autres cas, l'arrêt a été définitif :

Après un mois de traitement pour gastralgies rebelles à tous traitements symptomatiques (PROTHIONAMIDE intraveineux).

Après deux mois et demi de traitement chez un éthylique, pour vomissements bilieux, accompagnés d'un épisode anurique transitoire dans le dernier cas (PROTHIONAMIDE oral).

— *Troubles neuro-psychiques :* deux arrêts de traitement.

Arrêt momentané de huit jours, pour céphalées avec vertiges chez un éthylique majeur, présentant une polynévrite éthylique ancienne.

Arrêt définitif de la STREPTOMYCINE après un mois de traitement chez un sujet présentant des vertiges avec troubles déficitaires à l'examen audiométrique.

— *Troubles divers :* un arrêt de traitement.

Un malade, éthylique, a présenté un prurit généralisé sans lésions cutanées, mais nécessitant l'arrêt de la STREPTOMYCINE.

Un malade a présenté une embolie artérielle du membre inférieur, dont le malade est décédé. Il s'agissait d'un vieillard

gastrectomisé présentant des lésions tuberculeuses pulmonaires très étendues.

L'imputabilité de cet accident au traitement est difficilement admissible : pour cette raison, ce cas ne figure pas dans nos résultats d'ensemble.

Le tableau suivant résume ces faits.

ARRETS DE TRAITEMENT

Incidents	Groupe I : P.A.S.		Groupe II : 1321 Th.	
	Arrêt momentané	Arrêt définitif	Arrêt momentané	Arrêt définitif
Digestifs	2 remplacé par P.A.S. buccal : 1 cas	—	1 1321 Th. I.V. remplacé par 1321 Th. Oral	2 Arrêt 1321 Th.
Neuro-Psychique ..	—	2 Arrêt SMY	1	1 Arrêt SMY
Divers	3	1 Arrêt SMY	—	1 Arrêt SMY
Total	5	3	2	4
	8 arrêts		6 arrêts	

b) **Présomption d'imputabilité du Prothionamide dans la genèse des troubles observés.**

— Les troubles digestifs.

• *Gastralgies :* onze malades présentèrent des douleurs gastriques à type de brûlures épigastriques, plus ou moins tardivement au cours du traitement.

Cependant, parmi ceux-ci, un sujet était gastrectomisé et éthylique, trois sujets qui ont présenté des troubles transitoires en début de traitement étaient des éthyliques majeurs. Un sujet âgé s'est plaint de troubles digestifs subjectifs.

Enfin, les six sujets restants ne présentaient aucun antécédent (digestif ou autres) susceptible d'interférer avec le traitement. Pour ceux-ci le traitement antituberculeux peut être jugé comme responsable des troubles digestifs.

En contrepartie, dans la série de malades soumis au traitement par P.A.S., nous trouvons trois malades ayant présenté des gastralgies du même type.

• *Vomissements :* deux sujets présentèrent en cours de traitement des vomissements, tardivement et biliaires dans un cas, précocement et alimentaires dans l'autre. Cependant ces deux malades présentaient des troubles psychiatriques et l'un d'eux était un éthylique de surcroît.

Deux sujets présentèrent également dans la série de malades soumis au traitement par P.A.S. des vomissements (l'un des deux était un gastrectomisé).

• *Inappétence :* en dehors des malades présentant des gastralgies ou des vomissements et s'accompagnant dans la plupart des cas d'inappétence, nous trouvons :

— Trois malades qui présentèrent une inappétence persistante avec épisode diarrhéique dans un cas ; il s'agissait dans un cas d'un gastrectomisé, d'un diabète dans un autre cas et le troisième malade était éthylique.

— Cinq sujets dans la série de malades soumis au P.A.S. ont présenté également des signes d'inappétence (dont trois éthyliques et un gastrectomisé).

• *Hépatalgies :* un malade présenta des hépatalgies spontanées, avec hépatomégalie douloureuse à la palpation, chez un éthylique ancien, et il ne semble pas que ce trouble puisse être imputable au traitement.

En définitive, et compte tenu des antécédents personnels des malades, le traitement comportant le PROTHIONAMIDE paraît bien toléré. Parmi tous les incidents digestifs observés, seules les épigastralgies semblent légèrement plus fréquentes avec le PROTHIONAMIDE. Tous les autres troubles digestifs s'observent, semble-t-il, autant dans une série que dans l'autre.

— LES TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES.

Il est difficile dans cette série d'incidents de retenir les troubles imputables au seul PROTHIONAMIDE, quand on sait l'influence de l'I.N.H. ou de la STREPTOMYCINE sur la sphère neurologique et neuropsychique.

— *Troubles auditifs :* deux dans la série de malades soumis au PROTHIONAMIDE et deux également dans la série de malades au P.A.S. A ces troubles, nous pouvons rapprocher :

— *Les vertiges :* deux dans la série de malades au PROTHIONAMIDE, trois dans la série de malades au P.A.S.

— *Nervosisme :* cinq malades chez les malades traités par PROTHIONAMIDE et trois dans l'autre groupe.

— *Céphalées :* le plus souvent associées aux vertiges : cinq sujets dans le groupe soumis au PROTHIONAMIDE, quatre chez les malades du groupe P.A.S.

— *Troubles psychiatriques :* deux malades dans le groupe PROTHIONAMIDE (un état dépressif, un présentant des manifestations hypochondriaques), un dans la série de malades au P.A.S.

— *Somnolence :* deux sujets présentèrent des phases de somnolence et de désorientation (dont un malade présentant des antécédents psychiques) dans la série de malades au PROTHIONAMIDE. Un sujet présenta les mêmes troubles dans la série au P.A.S.

— Par contre, chez un seul de nos malades soumis au PROTHIONAMIDE nous eûmes des troubles auditifs, avec perturbations de l'audiogramme, alors que deux sujets présentèrent de tels troubles dans la série au P.A.S. et nécessitèrent l'arrêt de la STREPTOMYCINE.

— Enfin, chez trois malades soumis au traitement par P.A.S., nous trouvons des troubles de la sensibilité des membres inférieurs, avec paresthésies douloureuses, sans troubles de la réflexivité ni amyotrophie, troubles que nous ne retrouvons pas dans la série de malades au PROTHIONAMIDE.

— LES TROUBLES DIVERS.

Dans ce chapitre nous devons éliminer d'emblée certains incidents dont les rapports avec le traitement sont très improbables et qui sont ce que nous pouvons dénommer des « incidents de parcours » au cours de la maladie tuberculeuse, mais sans rapport avec elle.

— Il s'agit, dans la série de sujets soumis au PROTHIONAMIDE, d'un malade ayant présenté un pneumothorax spontané localisé, de deux malades ayant présenté une phlébite du membre inférieur, et d'un sujet décédé à la suite d'un accident embolique artériel aigu.

— Dans le groupe de malades soumis au P.A.S. nous pouvons ainsi éliminer :

Un malade ayant présenté des hémoptysies, et un sujet ayant présenté une kératite oculaire.

Dans ce groupe de troubles divers nous pouvons donc retenir à l'actif du traitement :

— Chez les malades du groupe PROTHIONAMIDE :

Quatre sujets ayant présenté des douleurs articulaires fugaces erratiques, répondant aux traitements antalgiques banaux et ne s'accompagnant d'aucun signe d'inflammation locale. Nous retrouvons cependant dans le groupe de malades au P.A.S., deux malades ayant présenté les mêmes troubles et l'on peut se demander s'il ne faut pas attribuer ces douleurs articulaires à des manifestations de rhumatisme tuberculeux.

Deux sujets présentèrent des troubles cutanés, que nous pouvons rapprocher des manifestations d'intolérance médicamenteuse. L'arrêt de la STREPTOMYCINE ou l'association au traitement antituberculeux d'antihistaminiques ont fait disparaître ces troubles.

D'autre part, dans la série de malades soumis au traitement par P.A.S., nous trouvons les mêmes phénomènes plus accentués chez huit malades, puisque présentant des réactions eczémateuses, alors que chez les malades soumis au PROTHIONAMIDE, les deux malades n'ont signalé qu'un prurit sans lésions cutanées.

En conclusion, nous pouvons remarquer qu'il n'y a pas de différence significative du point de vue des accidents cliniques observés dans l'une et l'autre série de malades.

c) **Bonne tolérance du Prothionamide.**

Après avoir envisagé l'ensemble des troubles cliniques et avoir tenté d'analyser la responsabilité du traitement, nous devons examiner les cas heureux où la tolérance fut bonne, en particulier chez les sujets dont les tares organiques pouvaient d'emblée faire craindre une mauvaise tolérance.

— *Tolérance digestive.*

GROUPE I (P.A.S).

47 sujets sur 62 ont présenté une parfaite tolérance au traitement, ce qui représente un pourcentage de 76 % et parmi ces 47 sujets nous notons :

— 16 éthyliques,
— 4 ulcéreux ou gastrectomisés,
— 1 diabétique.

GROUPE II (PROTHIONAMIDE).

45 sujets sur 62 ont présenté une excellente tolérance, soit 72,5 %.

Parmi les 20 malades au PROTHIONAMIDE intraveineux, 14 ont parfaitement bien toléré les perfusions de PROTHIONAMIDE bien que nous trouvions dans ce groupe 6 éthyliques.

Parmi les 42 malades soumis au PROTHIONAMIDE par voie orale, 31 ont eu une parfaite tolérance. Chez ceux-ci on dénombre :

— 16 éthyliques dont une cirrhose décompensée,
— 4 gastrectomisés.

— *Tolérance neuro-psychique.*

GROUPE I (P.A.S.).

— 48 sujets eurent une tolérance parfaite (77,5 %) bien que nous relevions :

— 19 éthyliques,

— 1 sujet présentant des antécédents psychiatriques.

Groupe II (Prothionamide).

• Prothionamide intraveineux (20 malades).

17 ont présenté une excellente tolérance malgré :

— 5 éthyliques.

• Prothionamide oral (42 malades).

31 eurent une excellente tolérance. Parmi eux :

— 16 éthyliques,

— 3 sujets présentant des antécédents psychiques.

Au total, sur les 62 malades, 48 sujets présentèrent une excellente tolérance (77,5 %) bien que les antécédents de ces sujets soient souvent chargés :

— 21 éthyliques,

— 3 antécédents psychiques.

— *Tolérance diverse.*

Groupe I (P.A.S.).

48 sujets (77,5 %) ont présenté une bonne tolérance malgré :

— 17 éthyliques,

— 6 ulcéreux ou gastrectomisés,

— 1 diabétique,

— 1 sujet présentant des antécédents psychiques.

Groupe II (Prothionamide).

Lot A (Prothionamide intraveineux : 20 sujets).

19 sujets ont présenté une bonne tolérance, nous trouvons parmi eux :

— 5 éthyliques,

— 1 diabétique.

Lot B (Prothionamide oral : 42 malades).

32 sujets présentèrent une bonne tolérance et parmi eux :

— 18 éthyliques,

— 7 troubles psychiques dans les antécédents,

— 3 gastrectomisés.

Au total, dans ce groupe, sur l'ensemble des 62 malades, 51 sujets (82,5 %) ont présenté une bonne tolérance malgré :

— 23 éthyliques,
— 7 antécédents psychiques,
— 3 gastrectomisés,
— 1 diabétique.

Enfin, il est intéressant de constater que sur notre série de 62 malades soumis au traitement par PROTHIONAMIDE, nous n'avons observé aucune hépatite ictérigène telle que l'ont décrite de nombreux auteurs dans des expérimentations antérieures. Il semble que pour expliquer ce fait nous pouvons invoquer un meilleur ajustement des doses utilisées, une surveillance stricte des fonctions biologiques hépatiques.

III. — CONCLUSION

Le tableau suivant résume les données que nous avons observées du point de vue de la tolérance des traitements utilisés.

TOLERANCE	P.A.S. (62 malades)		1321 Th. (62 malades)	
	N.	%	N.	%
Digestive :				
Parfaite	47	76 %	45	72,5 %
Moyenne	13	21 %	14	22,5 %
Mauvaise	2	3 %	3	5 %
Neuro-psychique :				
Parfaite	48	77,5 %	48	77,5 %
Moyenne	12	19,5 %	12	19,5 %
Mauvaise	2	3 %	2	3 %
Diverse :				
Parfaite	48	77,5 %	51	82,5 %
Moyenne	10	16 %	9	14,5 %
Mauvaise	4	6,5 %	2	3 %

Cependant ces résultats fragmentés selon les troubles observés ne reflètent pas exactement la tolérance générale des sujets vis-à-vis des médicaments utilisés car certains sujets ont présenté, au cours des trois mois de traitement, deux ou plusieurs troubles différents associés.

C'est dans cette optique que nous avons résumé dans le tableau suivant la tolérance pour l'ensemble des malades sans tenir compte de la nature des troubles.

Tolérance générale	P.A.S. (62 malades)		Prothionamide (61 malades) *	
Excellente	28 - 45,2 %	88,7 %	28 - 45,90 %	90,16 %
Moyenne	27 - 43,5 %		27 - 44,25 %	
Mauvaise	7 - 11,3 %		6 - 9,83 %	

* Nous avons vu précédemment qu'un sujet, ayant présenté un accident embolique aigu, a été supprimé de ce groupe de malades.

En ce qui concerne la tolérance clinique générale nous constatons qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de malades (9,83 % d'arrêt de traitement dans le groupe recevant du PROTHIONAMIDE ; 11,3 % d'arrêt dans le groupe recevant le P.A.S.).

Le pourcentage des sujets chez lesquels nous avons pu poursuivre le traitement sans interruption et sans incidents majeurs prouve la tolérance très satisfaisante, aux doses utilisées, de l'association utilisant le PROTHIONAMIDE (90,16 % de poursuite de traitement contre 88,7 % dans le groupe recevant le P.A.S.).

TOLÉRANCE BIOLOGIQUE

INTRODUCTION

L'étude de la toxicité et de la tolérance biologique du traitement utilisant le PROTHIONAMIDE par rapport au traitement par P.A.S. a porté sur la recherche de modifications possibles de certaines constantes biologiques.

Le choix de ces constantes a pu être réalisé grâce à l'apport des études préalables effectuées. C'est ainsi que nous avons volontairement limité cette recherche à un nombre d'examens biologiques indispensables, afin de ne pas surcharger inutilement nos observations et afin de donner aux malades un confort maximum durant leur hospitalisation.

C'est dans cette optique que nous avons réalisé chez certains de nos malades :

— UN BILAN SANGUIN.

Limité à la recherche des modifications de :

- — L'azotémie,
- — La glycémie.

— UN BILAN HEPATIQUE.

C'est sur ce bilan que nous avons centré notre surveillance ; il comprenait la recherche :

- — *Des tests de réactions mésenchymateuses :*
  - — R. de HANGER.
  - — R. de MAC-LAGAN au thymol.
- — *Des tests de rétention :*
  - — Etude de la bilirubinémie.
- — *Des tests de cytolyse :*
  - — Transaminases sériques S.G.O.
    S.G.P.

— UN BILAN RENAL.

Comprenant la recherche d'une protéinurie ou d'une glycosurie éventuelles.

I. — BILAN SANGUIN

Le bilan sanguin a porté sur l'étude des modifications de l'azotémie et de la glycémie durant les trois mois de traitement.

A. — AZOTEMIE (Schémas III - IV).

Groupe I (Traitement P.A.S.).

L'étude des modifications de l'azotémie dans le groupe de malades traités par P.A.S. + Streptomycine + Isoniazide a porté sur un lot de 35 sujets. Aucun malade de cette série ne comportait au départ de taux anormal de l'azotémie. Le taux moyen de l'azotémie pour ces 35 sujets était de 0,30 g ‰, les taux extrêmes étant de 0,53 et de 0,15 g.

Après trois mois de traitement, chez ces 35 sujets, il y eut 24 malades dont la variation s'est faite vers une augmentation, 10 malades dont la variation s'est faite vers une diminution, alors qu'un sujet a présenté un taux d'azotémie identique à celui initial.

Ainsi, après trois mois de traitement, le taux moyen de l'azotémie était de 0,43 g ‰, les taux extrêmes variant entre 0,62 et 0,12. La variation du taux de l'azotémie s'est faite dans le sens d'une augmentation minime de 0,04 g ‰.

Cette variation peut être considérée comme négligeable.

Groupe II (Traitement Prothionamide).

Dans ce groupe nous avons recherché les modifications de l'azotémie chez 34 sujets. Parmi ceux-ci, un malade présentait une néphropathie chronique ancienne, entraînant des troubles cliniques et biologiques.

Pour ce malade, l'azotémie qui était à l'entrée dans le service de 0,72 g ‰ a été relativement stable durant les trois mois de traitement (0,72 - 0,83 - 0,97 - 0,71), ce qui est en faveur de la bonne tolérance du traitement. Enfin, un sujet présentait une azotémie à 1,07 g ‰ à l'entrée, azotémie élevée dont nous ne pouvons affirmer l'authenticité d'autant plus qu'elle fut normale et demeura normale dans les semaines et les mois suivants (sans traitement particulier).

Hormis ces deux cas, nous ne retrouvons aucune anomalie dans le taux de l'azotémie à l'entrée des malades, dont le taux moyen est de 0,35 g ‰, les taux extrêmes variant entre 1,07 et 0,13 g ‰.

Après trois mois de traitement, chez ces 34 malades, le taux moyen était de 0,36 g ‰, les taux variant entre 0,76 et 0,11.

Ainsi, la variation moyenne du taux de l'azotémie dans la série de malades soumis au traitement par le Prothionamide est de 0,01 g ‰, dans le sens d'une augmentation, variation que nous pouvons considérer comme négligeable. Cette très minime modification est encore moins importante que dans le premier groupe de malades (P.A.S.).

Dans ce groupe de 34 malades nous avons eu, dans 18 cas, une augmentation de l'azotémie, dans 14 cas une diminution et dans 2 cas un taux identique.

Le tableau suivant résume ces différents résultats :

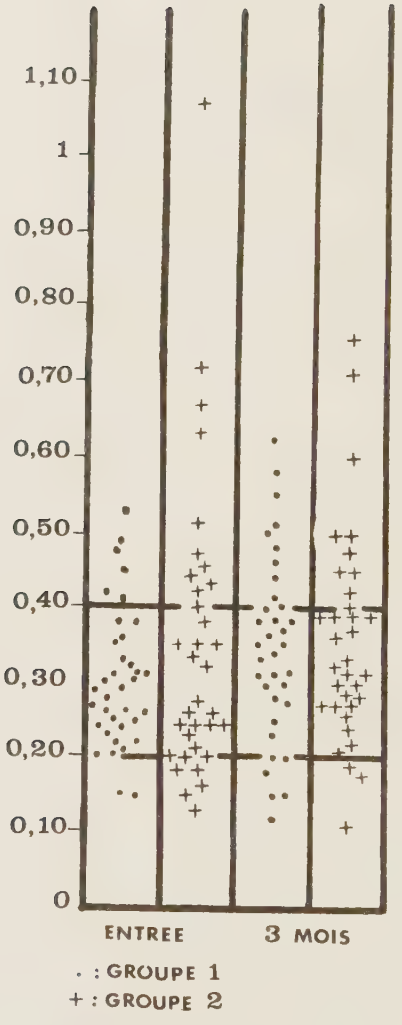
Traitement	VARIATIONS AZOTEMIE			
	Augmentation	Diminution	Identique	Moyenne
P.A.S.	24	10	1	0,04 g ‰ dans sens augmentation
PROTHIONAMIDE	18	14	2	0,01 g ‰ dans sens augmentation

En conclusion, nous pouvons affirmer que le PROTHIONAMIDE n'a aucune influence sur la variation du taux de l'azotémie qui demeure toujours normal et dont les variations, toujours minimes, se font dans les limites de la normale.

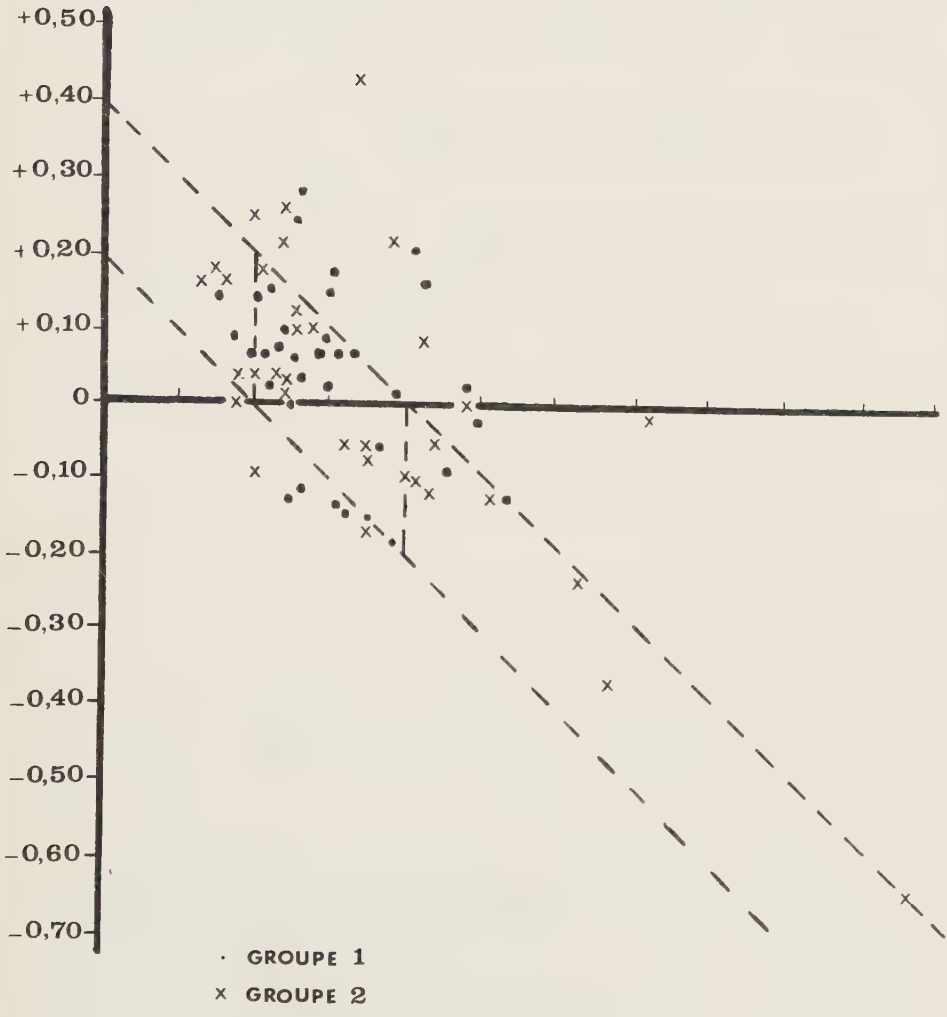
Nous trouverons dans les deux schémas suivants :

1° Les taux d'azotémie dans l'un et l'autre groupe de malades a l'entrée et au troisième mois de traitement.

2° Les variations des taux d'azotémie après trois mois de traitement par rapport aux taux à l'entrée.



AZOTEMIE : EVOLUTION.



AZOTEMIE : VARIATION EN FONCTION DU TAUX INITIAL

B. — LA GLYCEMIE (Schéma V).

Nous avons réalisé la même enquête que précédemment pour rechercher les variations de la glycémie en début et en fin de traitement.

Premier groupe de malades (P.A.S.).

L'étude porte sur 28 sujets dont l'un était diabétique. Si nous considérons que le taux normal de la glycémie se situe dans les limites comprises entre 0,80 et 1,10 g ‰, deux sujets présentaient à l'entrée un taux anormal.

— Il s'agissait dans un cas d'un diabétique connu dont le taux de glycémie à l'entrée était de 1,95 g ‰.

— Dans l'autre cas, le taux de la glycémie était légèrement supérieur à la normale, soit 1,15 g ‰.

Quoi qu'il en soit, le taux moyen de glycémie pour les 28 sujets était de 1 g ‰, les taux extrêmes étant de 1,95 et 0,82.

Après les trois mois de traitement nous trouvons un taux moyen de 0,99 g ‰, les taux extrêmes étant de 1,25 et 0,65 g.

Ici encore, la variation de la glycémie dans le sens d'une diminution peut être considérée comme négligeable, puisque la variation moyenne est de 0,01 g ‰.

Sur les 28 sujets nous avons :

— 14 sujets ayant eu une variation de glycémie dans le sens d'une augmentation.

— 12 sujets dont la variation s'est faite dans le sens d'une diminution.

— 2 sujets ayant eu une glycémie stable.

Le sujet diabétique qui présentait une glycémie à 1,95 à l'entrée et qui était équilibré par un traitement antidiabétique, a vu son taux de glycémie relativement stable (glycémies mensuelles : 1,95 - 1,57 - 1,60 - 1,75).

Deuxième groupe (Prothionamide).

Cette étude porte sur 29 malades qui ont pris pendant trois mois l'association 1321 Th. + Streptomycine + Isoniazide. Six malades prenaient ce traitement par voie veineuse, 23 par voie orale.

En nous référant aux mêmes taux que précédemment (glycémie entre 0,80 et 1,10 g ‰) nous trouvons dans cette série un seul sujet présentant un taux anormal à 1,27 g ‰. Il s'agissait d'un diabétique ancien et traité.

Le taux moyen de la glycémie pour les 29 sujets était de 0,98 g à l'entrée des malades, avec des taux extrêmes de 0,75 et 1,27 g.

Dans ce groupe de malades également, la variation de glycémie entre le début du traitement et le troisième mois est très faible puisque la variation moyenne de la glycémie est de 0,03 g dans le sens d'une légère diminution (taux moyen après trois mois de traitement : 0,95 g ‰).

Sur les 29 sujets nous avons obtenu :

— 14 malades ayant une variation dans le sens d'une augmentation.

— 15 malades dont la variation s'est faite dans le sens d'une diminution.

Le sujet présentant un diabète connu n'a pas eu de variation de glycémie nécessitant un ajustement de traitement (les taux furent de 1,27 - 1,05 - 1,00 - 1,02 g).

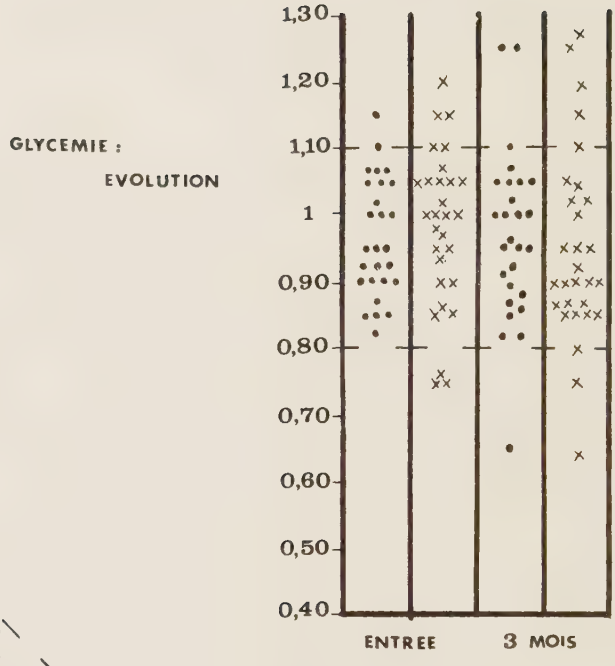
Ces faits prouvent donc la parfaite tolérance et l'inocuité absolue du PROTHIONAMIDE. Ceci est en accord avec les observations des auteurs ayant précédemment expérimenté ce médicament.

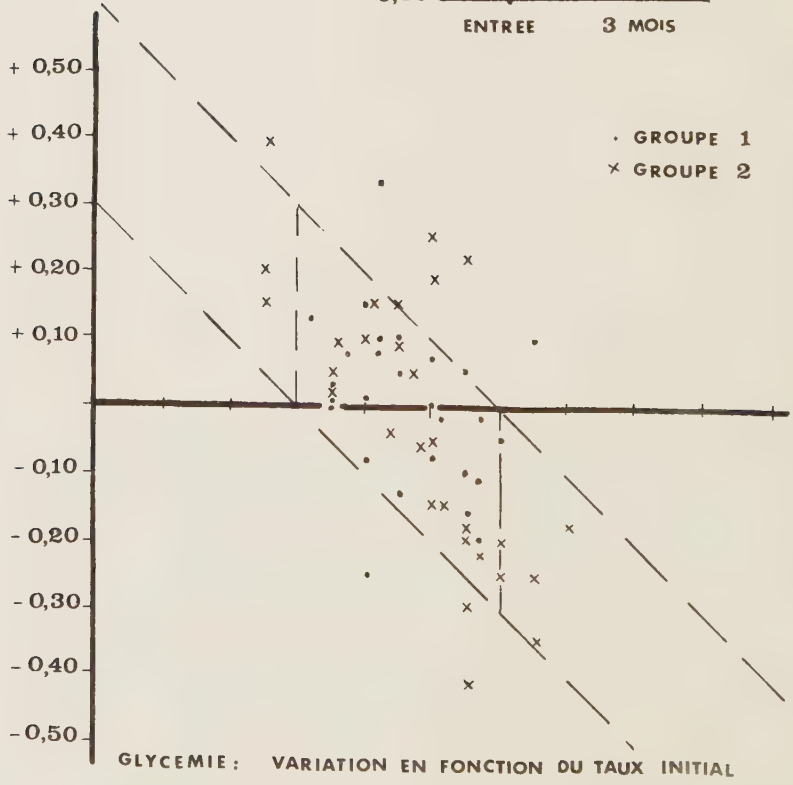
Médicaments	VARIATIONS GLYCEMIE			
	Augmentation	Diminution	Différence	Moyenne
P.A.S.	14	12	2	0,01 g ‰ dans sens diminution
PROTHIONAMIDE	14	15	0	0,03 g ‰ dans sens diminution

Les deux schémas suivants représentent, comme dans le cas de l'azotémie :

En haut : les taux de glycémie à l'entrée et après trois mois de traitement dans chacun des groupes de malades.

En bas : les variations de glycémie après trois mois, en fonction des taux initiaux.


GLYCEMIE :
EVOLUTION
1,30
1,20
1,10
1
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
ENTREE
3 MOIS


+ 0,50
+ 0,40
+ 0,30
+ 0,20
+ 0,10
- 0,10
- 0,20
- 0,30
- 0,40
- 0,50
· GROUPE 1
× GROUPE 2
GLYCEMIE : VARIATION EN FONCTION DU TAUX INITIAL

II. — BILAN HEPATIQUE

Notre effort a porté sur la surveillance hépatique, compte tenu des observations rapportées par différents auteurs sur les modifications sensibles du bilan hépatique lors des traitements par PROTHIONAMIDE.

C'est en fonction de ces observations que nous avons réalisé dans le cadre de notre étude la recherche des modifications :

a) *Des tests de réactions mésenchymateuses* en contrôlant :

— La réaction de HANGER.

— La réaction de MAC LAGAN au thymol.

b) *Des tests de rétention* par l'étude de :

— La bilirubinémie, directe, indirecte et totale.

c) Enfin, et c'est surtout sur cette étude que nous nous sommes penchés, la recherche de modifications des *tests de cytolyse* par l'observation régulière des taux de :

— Transaminases glutamino-pyruviques.

— Transaminases glutamino-oxalo-acétiques.

Cette surveillance a porté essentiellement sur les malades au PROTHIONAMIDE, mais à titre de comparaison nous avons également réalisé un certain nombre d'examens chez les malades au P.A.S.

A. — **Tests de réactions mésenchymateuses** (Schéma VI).

La surveillance des tests de floculation (test de HANGER et test de MAC LAGAN) avait pour but de mettre en évidence la possibilité de phénomènes inflammatoires qu'aurait pu engendrer le traitement sur le parenchyme hépatique, d'autant plus que notre série de malades présentait une forte proportion d'éthyliques.

PREMIER GROUPE (Traitement P.A.S.).

C'est à titre de comparaison que nous donnons les résultats obtenus dans la surveillance des tests de floculation chez 11 malades, dans la série de 62 sujets traités par l'association P.A.S. + STREPTOMYCINE + ISONIAZIDE.

Parmi ces 11 sujets, aucun ne présentait au départ de réaction de HANGER anormale, et un seul présentait une réaction de MAC LAGAN que nous pourrions qualifier de « supra-normale » à 21 U.V. (si nous prenons comme taux normal une valeur inférieure à 20 unités Vernes).

A la fin des trois mois de notre enquête :

— 2 sujets présentaient une réaction de HANGER très positive (++ ou +++).

— 2 sujets présentaient une réaction de MAC LAGAN anormale.

L'un de ces deux sujets était celui qui présentait à l'origine un taux supérieur à la normale.

L'autre présentait à l'origine des tests normaux qui se sont élevés parallèlement (Hanger + Mac Lagan).

Ainsi sur les 11 malades :

— 2 présentèrent une positivité franche du test de Hanger au bout de trois mois (18 %).

— 2 présentèrent une élévation du taux de la réaction de Mac Lagan (18 %).

L'un de ces malades a présenté une élévation parallèle de la réaction de Hanger et de la réaction de Mac Lagan.

Ainsi nous pouvons considérer que trois sujets sur onze présentèrent une modification des réactions (27 %).

— Modification d'un test dans deux cas.

— Modification des deux tests dans un cas.

Parmi ces trois malades il est à signaler que deux d'entre eux étaient des éthyliques majeurs, dont l'un de surcroît était gastrectomisé.

Deuxième groupe (Traitement Prothionamide).

— *Lot A* (Prothionamide intraveineux).

Chez huit malades ont été pratiquées de façon régulière des réactions de Hanger et de Mac Lagan. Parmi ces huit sujets, trois étaient des éthyliques notoires. Cependant, chez ces huit malades nous ne notons aucune augmentation pathologique des taux des réactions de Mac Lagan et de Hanger.

— *Lot B* (Prothionamide oral).

Chez 14 sujets, nous pûmes suivre régulièrement l'évolution des réactions de Hanger et de Mac Lagan. Parmi ces 14 malades nous avions 9 éthyliques, dont un présentait une cirrhose hypertrophique.

Réaction de Hanger.

Trois sujets présentaient une réaction de Hanger fortement positive (++ ou +++) à l'entrée, dont le malade qui avait une cirrhose éthylique.

Après trois mois de traitement, deux sujets seulement présentaient une réaction de Hanger très positive :

— L'un était le cirrhotique précédemment cité, dont la réaction bien que positive était cependant moins franche qu'à l'entrée.

— L'autre était un sujet éthylique et ayant présenté des troubles digestifs durant les trois mois de traitement, mais qui à l'entrée ne présentait pas de réaction positive.

— Par contre, deux des trois sujets qui présentaient à l'origine des réactions positives ont vu celles-ci se négativer durant le traitement.

Réaction de Mac Lagan.

Là encore, trois sujets présentaient des réactions de Mac Lagan légèrement anormales à l'entrée.

Il s'agissait, dans les trois cas, d'éthyliques (dont un malade présentant une cirrhose éthylique hypertrophique).

Au bout de trois mois de traitement :

— Deux seulement des sujets présentaient encore des réactions de Mac Lagan anormales.

— Dans un cas, cette réaction était plus élevée qu'au départ (sujet éthylique qui avait présenté en cours de traitement une positivité de la réaction de Hanger).

— Par contre, le sujet présentant une cirrhose hypertrophique a vu sa réaction de Mac Lagan se normaliser.

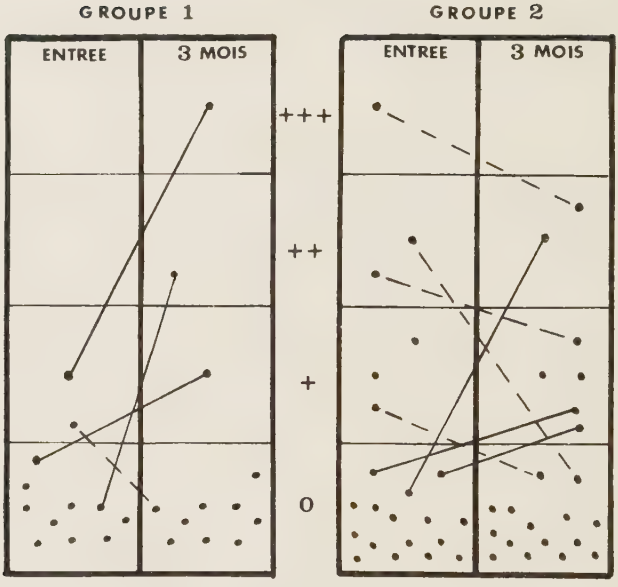
En conclusion, dans la série de malades traités par le Prothionamide (voie veineuse ou orale), un seul sujet, éthylique sur les 22 sujets traités et testés, a présenté au cours du traitement :

— Une positivation de la réaction de Hanger.

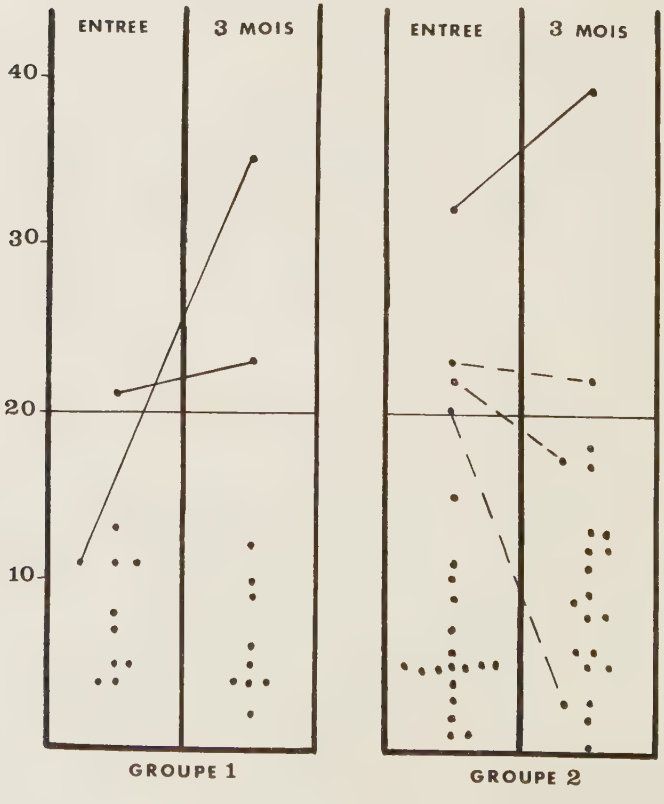
— Une augmentation parallèle du taux de la réaction de Mac Lagan (d'ailleurs anormale au début).

On peut donc considérer que le Prothionamide, tant oral qu'intraveineux, n'a pas d'action inflammatoire sur le parenchyme hépatique, d'autant plus que le seul sujet ayant présenté des réactions anormales en cours de traitement était un éthylique dont on ne peut affirmer qu'il ait mis un frein à son intempérance. Par ailleurs, cette augmentation des tests de réactions mésenchymateuses a été isolée.

REACTION DE HANGER



REACTION DE MAC-LAGAN



B. — **Test de rétention biliaire** (Schéma VII).

La surveillance du taux de bilirubinémie avait pour but de rechercher l'influence possible du traitement sur la fonction excréto-biliaire du foie.

Cette étude a porté sur l'évolution des taux de bilirubine sanguine, tant libre que conjuguée, durant les trois mois de surveillance. Les résultats que nous communiquons ici sont ceux portant sur la bilirubinémie totale.

Premier groupe (Traitement P.A.S.).

La surveillance régulière de l'évolution des taux de bilirubinémie porte sur un groupe de 12 malades.

— Ces 12 sujets ne présentaient à l'entrée aucune anomalie de la bilirubinémie, le taux de la bilirubinémie totale variant entre 2 mg et 10 mg ‰.

— Au bout des trois mois de surveillance, aucun des 12 sujets ne présenta de modifications anormales du taux de la bilirubinémie.

— Les variations de ce taux se sont toujours faites dans les limites de la normale, ces variations étant d'ailleurs toujours très faibles.

— Le taux moyen de la bilirubinémie totale pour les 12 malades était à l'entrée de 5,1 mg ‰ ; celui-ci est passé, au bout de trois mois, à 6,8 mg ‰, soit une variation moyenne dans le sens d'une légère augmentation de 1,7 mg ‰.

Deuxième groupe (Traitement Prothionamide).

— *Lot A* (Prothionamide intraveineux).

Chez six malades nous avons suivi de façon régulière les variations des taux de bilirubinémie.

— Avant traitement : un sujet sur les six présentait une légère augmentation du taux de bilirubinémie totale à 12,5 mg ‰ (si nous prenons comme taux normal 10 mg ‰).

— Après trois mois de traitement, tous les sujets présentaient un taux de bilirubinémie normal.

— *Lot B* (Prothionamide oral).

Notre enquête a porté sur 16 sujets.

— Avant traitement : deux malades présentaient une élévation du taux de bilirubinémie totale, l'un à 19 mg ‰, l'autre à 16 mg ‰. Ces deux sujets étaient des éthyliques, dont l'un, gastrectomisé, présentait également une augmentation du taux des transaminases.

— Après traitement : les deux sujets précédents ont vu leur taux de bilirubinémie revenir à la normale.

Par contre, deux sujets, qui présentaient à l'origine des taux

normaux, ont subi en cours de traitement une augmentation de leur taux de bilirubinémie totale à 13,5 mg ‰ pour l'un et 20,5 mg ‰ pour l'autre ; ce dernier a présenté parallèlement une augmentation très importante du taux des transaminases.

Ainsi, pour l'ensemble des sujets soumis au traitement par le PROTHIONAMIDE sur les 22 malades testés :

— Si trois malades présentaient un taux de bilirubinémie élevé avant le traitement, ce taux est revenu dans les trois cas à la normale après les trois mois de traitement.

— Par contre, deux sujets (9 %) présentèrent une augmentation légère du taux de bilirubinémie totale par rapport au taux initial.

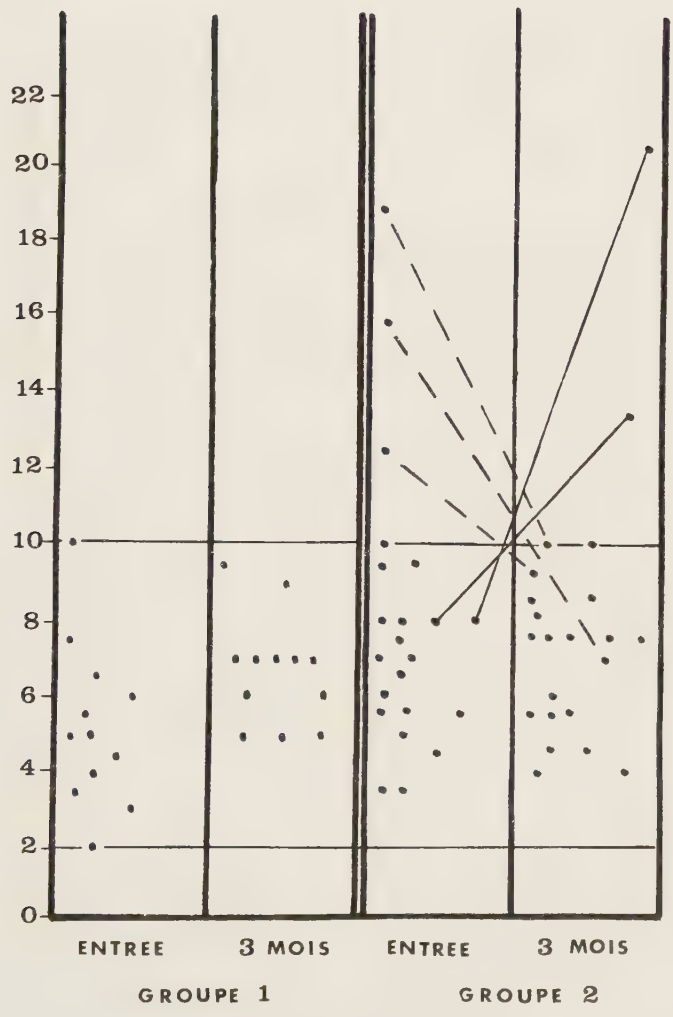
— Il semble donc que l'on ne puisse pas tirer de conclusion de ces élévations isolées, d'autant plus que les variations sont légères et discordantes.

— On peut donc dire que le PROTHIONAMIDE n'a pas d'action défavorable sur la fonction excréto-biliaire du foie.

Le taux moyen de bilirubinémie totale à l'entrée était de 8,4 mg, et celui-ci est passé au bout de trois mois à 7,8 mg ‰.

La variation moyenne du taux de bilirubinémie totale chez les malades traités par le PROTHIONAMIDE oral ou intraveineux se fait donc vers une très légère diminution (0,6 mg ‰).

BILIRUBINEMIE : EVOLUTION



C. — **Tests de cytolyse**

L'étude des variations du taux des transaminases sériques a fait l'objet dans notre recherche d'une surveillance particulière, compte tenu des nombreux incidents observés et décrits par les divers auteurs ayant utilisé le PROTHIONAMIDE.

Nous avons réalisé chez nos malades soumis au PROTHIONAMIDE un contrôle mensuel du taux des transaminases sériques tant en ce qui concerne le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques (S.G.O.T.) que le taux des transaminases glutamiques pyruviques (S.G.P.T.).

Les résultats obtenus seront étudiés chez 51 sujets en ce qui concerne les S.G.P.T. et sur 48 sujets en ce qui concerne les S.G.O.T. (Nous avons dû éliminer un petit nombre de sujets chez lesquels les examens avaient été effectués avec trop d'irrégularité pour nous permettre de juger des résultats.)

I. — LES RESULTATS

— TRANSAMINASES GLUTAMIQUES PYRUVIQUES.

Cinquante et un sujets font partie de cette étude. Selon les résultats obtenus au cours des trois mois de traitement nous avons séparé ces sujets en quatre lots.

— *Lot I :*

Groupe de malades dont les taux de S.G.P.T. ont régulièrement augmenté durant les trois mois de traitement.

Huit sujets sur 51 (15,26 %) ont présenté des taux de S.G.P.T. régulièrement croissants au cours des contrôles mensuels. L'un d'entre eux a présenté une augmentation importante (400 unités au deuxième mois et 552 unités au troisième). Il sera étudié à part. En ce qui concerne les sept autres sujets, le taux moyen des S.G.P.T. à l'entrée était de 33,5. Il est passé au troisième mois au taux moyen de 53,1. L'ensemble des résultats figure dans le tableau suivant.

S.G.P.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot I :				
Obs. n° 1	18	—	—	20
Obs. n° 2	20	32	44	60
Obs. n° 3	26	28	—	60
Obs. n° 4	27	—	43	62
Obs. n° 5	38	—	—	50
Obs. n° 6	48	—	—	50
Obs. n° 7	60	60	**400**	**552***
Obs. n° 8	66	—	—	70

* Etudié ultérieurement.

— *Lot II :*

Malades dont les taux des S.G.P.T. ont été variables au cours du traitement, mais dont les taux en fin de traitement ont été supérieurs aux taux initiaux.

Onze sujets sur 51 (21,56 %) ont présenté des taux de S.G.P.T. après trois mois de traitement supérieurs aux taux de S.G.P.T. initiaux (taux moyen 49,7). Comme précédemment nous étudierons à part deux sujets qui ont présenté des taux supérieurs à 100.

Nous retrouvons dans le tableau suivant l'ensemble des résultats.

S.G.P.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot II :				
Obs. n° 9	16	—	48	26
Obs. n° 10	18	43	48	26
Obs. n° 11	20	**154**	**712**	**136***
Obs. n° 12	23	50	—	45
Obs. n° 13	28	40	20	80
Obs. n° 14	34	38	32	43
Obs. n° 15	38	44	23	50
Obs. n° 16	44	—	82	50
Obs. n° 17	44	—	30	46
Obs. n° 18	44	33	50	**200***
Obs. n° 19	46	60	43	82

* Etudiés à part.

— *Lot III :*

Malades dont les taux de S.G.P.T. ont régulièrement diminué par rapport aux taux initiaux.

Seize sujets rentrent dans ce groupe (31,37 %). Le taux moyen initial était de 53,2 unités, il est passé à 26,2 unités après trois mois de traitement. Le cas d'un sujet dont le taux initial était supérieur à 100 unités est envisagé à part.

S.G.P.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot III :				
Obs. n° 20	34	34	—	26
Obs. n° 21	38	33	28	28
Obs. n° 22	39	—	—	25
Obs. n° 23	40	—	—	20
Obs. n° 24	40	—	—	30
Obs. n° 25	44	—	—	22
Obs. n° 26	46	—	—	20
Obs. n° 27	48	—	36	24
Obs. n° 28	48	—	—	40
Obs. n° 29	56	—	50	20
Obs. n° 30	62	36	—	24
Obs. n° 31	68	—	47	30
Obs. n° 32	70	—	—	50
Obs. n° 33	72	56	40	32
Obs. n° 34	94	—	24	3
Obs. n° 35	**106**	—	—	35

— *Lot IV :*

Sujets dont les taux de S.G.P.T. (bien que variables au cours du traitement) ont diminué après trois mois de traitement.

Seize sujets font partie de ce groupe (31,37 %). Le taux moyen est passé de 48,1 à 30,1 au troisième mois de traitement. Un sujet fera l'objet d'une étude particulière.

S.G.P.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot IV :				
Obs. n° 36	12	—	14	6
Obs. n° 37	29	35	40	21
Obs. n° 38	31	52	48	13
Obs. n° 39	32	42	34	23
Obs. n° 40	36	**114***	56	16
Obs. n° 41	40	28	6	14
Obs. n° 42	42	35	46	31
Obs. n° 43	42	—	28	30
Obs. n° 44	44	—	66	40
Obs. n° 45	54	24	24	32
Obs. n° 46	58	26	24	42
Obs. n° 47	60	30	20	38
Obs. n° 48	60	23	48	32
Obs. n° 49	60	24	40	42
Obs. n° 50	66	—	24	40
Obs. n° 51	92	45	42	48

— Transaminases glutamiques oxalo-acétiques.

Nous avons procédé de la même manière que précédemment en ce qui concerne les variations des taux de S.G.O.T. Quarante-huit sujets seront examinés.

— *Lot I :*

Groupe de malades dont les taux de S.G.O.T. ont été régulièrement croissants.

Six sujets font partie de ce groupe (12,50 %).

Le taux moyen des S.G.O.T. avant traitement était de 25,3 unités. Il est passé à 54 unités au troisième mois de traitement.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant.

S.G.O.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot I :				
Obs. n° 1	2	—	—	6
Obs. n° 2	20	—	—	40
Obs. n° 3	24	30	—	72
Obs. n° 4	30	30	38	90
Obs. n° 5	30	—	—	36
Obs. n° 6	46	80	—	80

— *Lot II :*

Malades dont les taux de S.G.O.T. ont été variables au cours des trois mois de traitement, mais dont le taux final au troisième mois de traitement était supérieur au taux initial.

Sept malades font partie de ce groupe (14,58 %). Trois d'entre eux dont les taux furent supérieurs à 100 seront étudiés à part. Pour les autres, le taux moyen avant traitement était de 25,5 unités, il est passé au troisième mois de traitement à 43 unités (tableau ci-dessous).

S.G.O.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot II :				
Obs. n° 7	23	—	16	58
Obs. n° 8	20	28	14	36
Obs. n° 9	24	88	**334***	70
Obs. n° 10	29	26	—	42
Obs. n° 11	30	32	28	36
Obs. n° 12	40	24	**230**	**284***
Obs. n° 13	40	16	26	**130***

— *Lot III :*

Malades dont les taux de S.G.O.T. ont diminué régulièrement au cours du traitement.

Dix-sept malades font partie de ce groupe (35,41 %). Le taux moyen avant traitement était de 41,2 unités ; le taux moyen après trois mois de traitement est passé à 23,4 unités.

S.G.O.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot III :				
Obs. n° 14	20	—	—	16
Obs. n° 15	26	26	22	18
Obs. n° 16	28	—	—	26
Obs. n° 17	28	—	24	20
Obs. n° 18	30	—	—	28
Obs. n° 19	30	22	—	16
Obs. n° 20	30	—	20	20
Obs. n° 21	30	—	26	20
Obs. n° 22	40	—	—	2
Obs. n° 23	42	—	20	14
Obs. n° 24	42	—	—	30
Obs. n° 25	44	—	36	16
Obs. n° 26	52	27	—	22
Obs. n° 27	58	—	54	40
Obs. n° 28	60	—	—	32
Obs. n° 29	70	—	—	20
Obs. n° 30	72	—	—	56

— *Lot IV :*

Malades dont les taux de S.G.O.T. ont varié durant les trois mois de traitement, mais dont le taux final est inférieur ou égal au taux initial.

Dix-huit sujets sur quarante-huit (37,50 %) font partie de ce groupe. Le taux moyen initialement à 33 unités est passé à 23 unités après trois mois de traitement. Un sujet dont le taux a dépassé 100 sera étudié à part (tableau ci-dessous).

S.G.O.T.	Entrée	TRAITEMENT		
		1 mois	2 mois	3 mois
Lot IV :				
Obs. n° 31	14	—	26	12
Obs. n° 32	16	—	36	16
Obs. n° 33	21	—	23	14
Obs. n° 34	22	22	44	22
Obs. n° 35	22	20	14	20
Obs. n° 36	24	18	22	16
Obs. n° 37	30	36	28	20
Obs. n° 38	32	**264***	90	24
Obs. n° 39	33	36	33	30
Obs. n° 40	33	20	31	31
Obs. n° 41	33	58	50	22
Obs. n° 42	34	—	50	30
Obs. n° 43	36	—	48	24
Obs. n° 44	40	58	30	18
Obs. n° 45	40	—	48	36
Obs. n° 46	52	42	46	26
Obs. n° 47	54	—	56	22
Obs. n° 48	58	37	20	32

2° COMMENTAIRES.

L'augmentation du taux des transaminases sériques est le reflet d'une destruction cellulaire hépatique. La surveillance régulière des taux des transaminases est donc un test fidèle permettant de mettre en évidence l'hépatotoxicité du ou des produits utilisés.

— La première constatation que nous pouvons faire après cette étude est la grande diversité des variations observées, tant en ce qui concerne les variations du taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques que les variations du taux des transaminases glutamiques pyruviques, durant les trois mois de traitement dans notre groupe de malades soumis au PROTHIONAMIDE.

— La deuxième constatation est le pourcentage plus élevé des sujets dont les taux des transaminases ont diminué après trois mois de traitement.

— Les tableaux suivants, en reprenant les chiffres détaillés précédemment, mettent en évidence ces faits.

S.G.P.T.	Nombre de sujets au Prothionamide (51)	% d'augmentation ou de diminution après 3 mois de traitement	
↗ Régulière	8	15,26 %	36,82 % ↑
↗ Non régulière ...	11	21,56 %	
↙ Régulière	16	31,37 %	62,74 % ↓
↙ Non régulière ...	16	31,37 %	

S.G.O.T.	Nombre de sujets au Prothionamide (48)	% d'augmentation ou de diminution après 3 mois de traitement	
↗ Régulière	6	12,50 %	27,08 % ↗
↗ Non régulière ...	7	14,58 %	
↙ Non régulière ...	17	35,41 %	72,92 % ↙
↙ Régulière	18	37,50 %	

— Ainsi, à la vue de ces faits, compte tenu de la variabilité des taux obtenus d'un mois à un autre en cours de traitement, de l'importance des groupes de malades dont les taux de transaminases ont baissé par rapport aux taux des transaminases avant traitement, compte tenu également de l'importance de la fragilité hépatique chez nos malades soumis au traitement par le PROTHIONAMIDE (28 malades sur 62 présentaient des antécédents éthyliques importants, soit un taux de 45,16 %), il semble difficile d'affirmer globalement une toxicité hépatique importante du PROTHIONAMIDE.

Par contre, quatre malades ont présenté en cours de traitement des taux de transaminases particulièrement élevés (supérieurs à 100). Nous allons étudier plus en détail les observations de ces malades.

CAS N° 1 :

Européen de 56 ans, présentant une tuberculose dont les lésions pulmonaires sont peu étendues et une pleurésie séro-fibrineuse gauche. Dans les antécédents on note : un éthylisme majeur, une gastrectomie pour ulcère.

Le malade est porteur d'une phlébite du membre inférieur et on découvre à l'hospitalisation une anémie à 2,9 millions de globules rouges. Par ailleurs, très mauvais état général. (Poids : 39,800 kg).

Les transaminases sériques pratiquées avant l'hospitalisation auraient montré les taux suivants : S.G.P.T., 100 unités ; S.G.O.T., 9 unités.

Un traitement par PROTHIONAMIDE oral associé à STREPTOMYCINE et ISONIAZIDE est institué le 8 février 1968.

L'évolution des taux de transaminases est la suivante :

Dates	5/2 avant traitement	21/2	15/3	16/4	29/5
S.G.P.T.	36	12	**112**	56	16
S.G.O.T.	32	40	**264**	90	24

Cette augmentation du taux des transaminases, un mois après le début du traitement a été isolée et ne s'est accompagnée d'aucun trouble clinique ou biologique d'atteinte hépatique.

La poursuite du traitement, sans interruption, a été réalisée. Les taux des transaminases sont redevenus normaux spontanément.

CAS N° 2 :

Nord-Africain de 66 ans, présentant une tuberculose pulmonaire étendue et s'accompagnant d'un état général médiocre (Poids : 41,800 kg). Importants troubles psychiques.

Le début du traitement par l'association comprenant le PROTHIONAMIDE oral, a été marqué par l'apparition de troubles digestifs : vomissements, ayant disparu sous traitement symptomatique.

L'évolution des taux de transaminases a été la suivante :

Dates	23/2 avant traitement	27/3	26/4	10/5	18/5
S.G.P.T.	40	60	**400**	**800**	**552**
S.G.O.T.	60	24	**230**	**400**	**284**

L'augmentation du taux des transaminases au deuxième mois de traitement (début du traitement le 24 février 1968) a été isolé tant du point de vue clinique que du point de vue biologique. Cependant, devant la persistance de taux élevés nous avons interrompu le PROTHIONAMIDE le 11 mai 1968.

Cas N° 3 :

Européen de 57 ans, présentant une tuberculose pulmonaire étendue. Ce sujet présentait à l'hospitalisation une cirrhose hypertrophique ascitique d'origine éthylique. Cependant le taux des transaminases avant traitement étant normal, nous avons entrepris un traitement antituberculeux par l'association utilisant le Prothionamide oral.

L'évolution des taux des transaminases fut la suivante :

Dates	Entrée	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois
S.G.P.T.	44	33	50	**200**	64	57
S.G.O.T.	40	16	26	**130**	32	49

La découverte de taux élevés des transaminases à la fin du troisième mois, bien qu'isolés, nous a fait interrompre le traitement. Cependant, devant la diminution rapide des taux pathologiques, nous avons pu reprendre le Prothionamide après trois semaines d'arrêt.

Cas N° 4 :

Asiatique de 58 ans, présentant des lésions parenchymateuses de moyenne étendue. Il s'agissait d'un éthylique majeur, qui présentait une atteinte importante de l'état général. (Poids : 41,700 kg).

Chez ce malade l'évolution des taux des transaminases sous traitement a été le suivant :

Dates	Entrée 14/2	7/3	5/4	9/4	17/4	3/5	27/5
S.G.P.T.	20	**154**	**688**	**713**	**392**	**136**	56
S.G.O.T.	24	88	**276**	**334**	**114**	70	48

Dans ce cas également, l'augmentation du taux des transaminases sériques a été parfaitement isolée. Cependant, nous avons dû interrompre le traitement le 10 avril, après deux mois de traitement.

Cas N° 5 :

Nord-Africain de 35 ans, présentant des lésions pulmonaires peu étendues. A l'hospitalisation l'état général était très moyen (Poids : 55,500 kg). On ne note pas d'antécédents digestifs ou hépatiques.

A l'inverse des autres cas, ce malade présentait à l'entrée des transaminases dont les taux étaient relativement élevés :

S.G.P.T. : 106 unités ; S.G.O.T. : 60 unités.

Un traitement par PROTHIONAMIDE est institué et poursuivi pendant trois mois sans manifestation clinique ni biologique d'intolérance ou de toxicité hépato-digestive. Après les trois mois de traitement par l'association utilisant le PROTHIONAMIDE les taux des transaminases étaient de :

S.G.P.T. : 35 unités ; S.G.O.T. : 32 unités.

En ce qui concerne ces cinq cas particuliers, nous voyons :

— Un sujet présentant des taux élevés de transaminases avant le début du traitement. Celui-ci n'a eu aucun effet toxique puisque les taux de transaminases étaient normaux après trois mois de traitement. Ce cas est à mettre à l'actif de la bonne tolérance du PROTHIONAMIDE.

— Quatre sujets ont présenté des élévations de transaminases au cours du traitement.

Trois d'entre eux étaient porteurs d'une tare éthylique importante (l'un présentait une cirrhose éthylique avec ascite).

Trois malades présentaient un très mauvais état général avec dénutrition et amaigrissement important.

Dans les quatre cas, l'augmentation des transaminases a été isolée.

Dans un cas la poursuite du traitement a été possible avec retour spontané à la normale du taux des transaminases.

Dans un cas l'arrêt du traitement a été transitoire (3 semaines) et la reprise possible sans nouvelle perturbation des transaminases.

Chez deux sujets seulement, l'interruption a dû être définitive.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

Cas	Age	Antécédents	TRANSAMINASES				Traitement
			Entrée	TRAITEMENT			
				1 mois	2 mois	3 mois	
1	56	Ethylisme Gastrect.	Normales	SGPT 112 SGOT 264	N.	N.	Poursuivi
2	66	—	N.	N.	SGPT 400 SGOT 230	800 400	Arrêt définitif
3	57	Ethylisme Cirrhose	N.	N.		SGPT 200 SGOT 130	Arrêt momentane
4	58	Ethylisme	N.	SGPT 154 SGOT 88	688 276	713 334	Arrêt définitif
5	25	—	SGPT 106 SGOT 60	N.	N.	N.	Poursuivi

C. — EN CONCLUSION :

L'examen de l'ensemble des données fournies par l'étude du taux des transaminases dans le groupe de sujets soumis au TRÉVENTIX, l'examen détaillé de l'évolution des transaminases chez des sujets ayant présenté des élévations importantes, ne permettent pas de conclure de façon statistique à une toxicité hépatique (du moins biologique).

Ces faits sont corroborés par l'examen d'un petit groupe témoin pris parmi les sujets soumis au traitement par P.A.S. + STREPTOMYCINE + I.N.H. Chez onze de ces sujets, des transaminases ont été faites régulièrement. Le résultat est le suivant :

P.A.S. S.G.P.T.	Entrée	45 j.	3 mois
1	30	38	43
2	32	58	56
3	36	68	60
4	31	56	40
5	28	28	**155**

AUGMENTATION DU TAUX DES S.G.P.T.

5 malades/11 (45,45 %)

P.A.S. S.G.P.T.	Entrée	45 j.	3 mois
6	27	—	24
7	42	44	40
8	20	28	19
9	54	—	16
10	104	34	26
11	76	40	40

DIMINUTION DU TAUX DES S.G.P.T.

6 malades/11 (54,54 %)

P.A.S. S.G.O.T.	Entrée	45 j.	3 mois
1	20	—	28
2	14	—	56
3	20	—	29
4	28	—	31
5	22	48	38
6	26	—	**190**

AUGMENTATION DU TAUX DES S.G.O.T.

6 malades/11 (54,54 %)

P.A.S. S.G.O.T.	Entrée	45 j.	3 mois
7	44	36	40
8	16	—	16
9	44	22	14
10	14	30	14
11	64	14	34

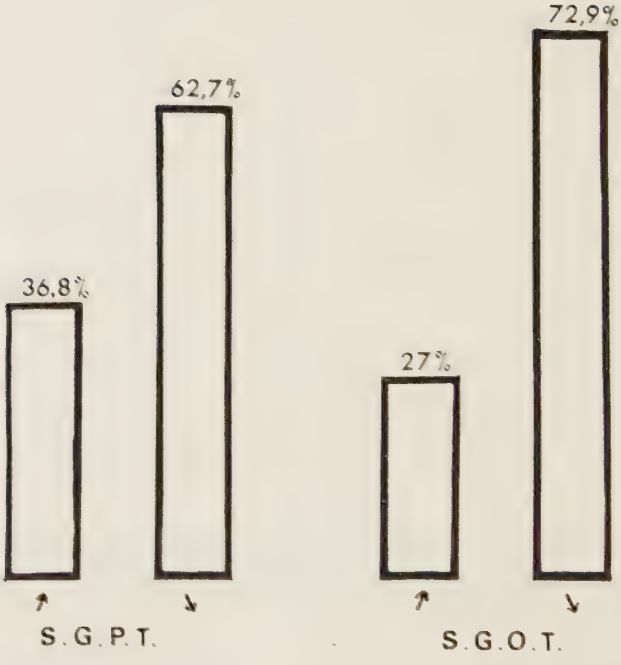
DIMINUTION DU TAUX DES S.G.O.T.

5 malades/11 (45,45 %)

Nous obtenons dans ce groupe la même diversité des modifications des taux de transaminases et il semble de plus exister une proportion inférieure de sujets dont les taux baissent par rapport à l'entrée.

Si un sujet présentait un taux de transaminases supérieur à 100 à l'entrée et a vu ce taux diminuer en cours de traitement, un autre sujet, par contre, a présenté après trois mois de traitement un taux élevé (S.G.P.T. : 155 ; S.G.O.T. : 190).

Ainsi, à la suite des travaux de Bariety sur l'étude détaillée des incidents observés au cours des traitements par Tréventix, peut-on se demander s'il ne s'agit pas de coïncidence. Seule l'étude d'un groupe témoin important pourrait répondre à cette question. Dans le doute, cependant, il paraît souhaitable de réaliser de temps à autre le dosage des transaminases, particulièrement chez les éthyliques et les malades qui présentent des réactions d'intolérance digestive



TRANSAMINASES : *évolution au 3ieme mois.*

III. — BILAN RENAL

Le bilan rénal ne nous retiendra que fort peu. Il a porté sur la recherche de l'apparition d'une glycosurie ou d'une protéinurie au cours du traitement.

Cette recherche de la glycosurie et de l'albuminurie s'est effectuée dans les deux groupes de malades et a été pratiquée régulièrement au cours des trois mois de traitement.

Glycosurie.

Tant dans le groupe de sujets traités par P.A.S. que dans le groupe de malades traités par TRÉVENTIX, nous ne retrouvons aucune glycosurie apparue en cours de traitement pendant les trois mois de surveillance.

Albuminurie.

Deux sujets, l'un traité par P.A.S., l'autre par TRÉVENTIX, ont présenté des traces d'albumine dans leurs urines au troisième mois de traitement. On peut donc considérer comme négligeables les modifications intervenues.

En conclusion, comme les auteurs ayant procédé à l'expérimentation du TRÉVENTIX, nous pouvons considérer que le TRÉVENTIX comme le P.A.S. n'ont aucune action toxique sur la fonction rénale et que ces traitements ont été parfaitement bien tolérés.

3° RAPPEL DES RESULTATS OBTENUS PAR DIFFERENTS AUTEURS SUR LA TOLERANCE ET LA TOXICITE DU 1321 TH.

Dans ce dernier paragraphe sur la toxicité et la tolérance, nous avons tenté de regrouper l'ensemble des résultats obtenus par les différents auteurs au cours des expérimentations antérieures. Cependant, il semble le plus souvent difficile d'établir une comparaison entre ces résultats étant donné la diversité des expérimentations.

— Diversité dans les procotoles d'études. (Choix des malades : sexe, âge, formes cliniques des tuberculoses traités. Modalités d'utilisation du TRÉVENTIX : doses, durée, voie d'administration. Associations médicamenteuses : antibiotiques antituberculeux, utilisation systématique d'hépato-protecteurs ou vitaminothérapie.)

— Diversité dans les critères d'appréciation des résultats.

C'est pour cette raison que nous nous sommes bornés à donner les résultats des différents auteurs sous la forme de tableaux sans tenter de faire une étude synthétique.

• Brouet. — Etude préliminaire du 1321 Th.

36 cas. — 1321 Th. en monothérapie à la dose de 1 g/j par voie orale.

Tolérance générale		Tolérance clinique digestive	Tolérance clinique psychique	Tol. biologique hépatique	Tol. biologique autres
Excellente	31 (86 %)				
Moyenne	3 (8,2 %)	3	1	1	
Nulle	2 (5,5 %)		1	1	

— Etude complémentaire du 1321 Th.

29 cas. — 1321 Th. en monothérapie à la dose de 1 g/j par voie orale.

Tolérance générale		Tolérance clinique hépatique	Tolérance clinique psychique	Tol. biologique
Excellente	24 (83 %)	6	1	6 malades ayant au moins 2 tests perturbés
Moyenne				
Nulle	5 (17 %)	4 ictères		

65 cas, monothérapie, 0,500 g/j 1321 Th. par voie orale.

Tolérance générale		Tolérance clinique digestive	Tolérance clinique psychique	Tol. biologique
Excellente 44	(95,3 %)	15	3	8 malades ayant au moins 2 tests perturbés
Moyenne 18				
Nulle 3	(4,7 %)	3		

34 cas. — 1321 Th. oral : 1 g/j + I.N.H.

Tolérance générale		Tolérance clinique digestive	Tolérance clinique psychique	Tol. biologique
Très bonne	25			8 malades ayant au moins 2 tests perturbés
Moyenne	4			
Mauvaise	4	2	2	

• PETIT. — Thèse.

124 malades. — 1321 Th. voie orale 0,500 ou 0,750 g/j + I.N.H. ou un à deux autres A.B.

Tolérance générale	Tolérance clinique digestive	psychique	Divers	Tol. biologique
Bonne 84				
Moyenne 21	14	2	6	6 élévations des transaminases
Mauvaise 19	14 3 ictères	1	2	

• MOLINA. — Journées Marseillaises de Pneumologie.

200 cas.

Tolérance générale		Troubles digestifs	Ictères	Tol. biologique
Parfaite 149	(75 %)			9 élévations de transaminases
Moyenne 24	(12 %)	14		
Mauvaise 27		15	5	

• BARIETY.

100 cas. — 1321 Th. 1 g/j oral + I.N.H. 600 mg/j.

Tolérance générale	Tolérance clinique digestive	neuro. + divers	Tol. biologique
Parfaite 52			21 modifications des tests hépatiques
Moyenne 48	37	11	
Mauvaise 0			

OLLAGNIER : 62 cas	
Tolérance générale	
Bonne ..... / Moyenne ..... \	58
Mauvaise ..... (3 ictères)	4

1321 Th. 0,500 + I.N.H. ou 0,750 seul ou associé.

FREOUR : 36 cas	
Tolérance digestive	
Bonne	23
Moyenne	9
Mauvaise	4

1321 Th. 0,750 oral + I.N.H. + SMY.

MIGUERES : 56 cas	
Tolérance digestive	
Excellente	31
Moyenne	21
Mauvaise	4

1321 Th. 1 g + Diverses associations

GERMAIN : 18 cas	
Tolérance générale	
Bonne	14
Moyenne	
Mauvaise	4

BRUN : 35 cas	
Tolérance générale	
Excellente	24
Moyenne	9
Médiocre	2

VIDAL : 18 cas	
Tolérance générale	
Bonne	17
Moyenne	
Mauvaise ..	1 (ictère)

1321 Th. 0,750 g oral
+ I.N.H. + SM .

CHAMBATTE : 91 cas		
Tolérance digestive		
Très bonne ..	56	(61 %)
Moyenne	22	(24,4 %)
Mauvaise	7	(7,8 %)
Sévère	6	(6,7 %)

1321 Th. 1 g + I.N.H.

MARTIN-LALANDE : 202 cas		
Tolérance générale		
Bonne	182	(90 %)
Moyenne		
Mauvaise	20	(9,9 %)

1321 Th. 0,750 g + 2 AB.

BROUET : 164 cas		
Tolérance générale		
Bonne	150	(80 %)
Moyenne		
Nulle	14	(20 %)
(4 ictères)		

TACQUET : 82 cas		
Tolérance générale		
Excellente	55	(67,1 %)
Moyenne	17	(20,7 %)
Mauvaise	10	(12,1 %)
(2 ictères)		

1321 Th. 0,500 g/J. I./V.
+ I.N.H. + autres AB.

JIMENEZ : 50 cas	
Troubles digestifs légers	7
Troubles digestifs marqués ..	2

ORREGO-PUELMA : 28 cas		
Tolérance parfaite ..	28	(100 %)

LALLEMAND : 89 cas		
Tolérance générale		
Bonne	60	(67 %)
Moyenne	23	(26 %)
Mauvaise	6	(7 %)
(1 ictère)		

NOS RESULTATS : 62 cas		
Tolérance générale		
Bonne	28	(45,5 %)
Moyenne	27	(43,5 %)
Mauvaise	7	(11,3 %)
(Pas d'ictères)		

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

L'enquête sur l'efficacité comparée du traitement constitué par le PROTHIONAMIDE, l'ISONIAZIDE et la STREPTOMYCINE par rapport au traitement classique comprenant le P.A.S., l'ISONIAZIDE et la STREPTOMYCINE, a porté également sur les deux groupes de malades étudiés dans le chapitre de la tolérance.

Cette étude de l'efficacité thérapeutique s'est effectuée également sur une durée de trois mois : il semble que ce délai de trois mois soit le plus important dans l'évolution thérapeutique, et, en cas d'échec thérapeutique constaté après ce délai, nous avions la possibilité de modifier le traitement (en particulier en fonction des données de l'antibiogramme).

L'efficacité thérapeutique a été jugée sur les modifications :

— clinique,

— bactériologique,

— radiologique,

obtenues au cours des trois mois de traitement.

— Du point de vue clinique :

A côté des modifications de l'état général, de la chute thermique, deux critères ont été plus spécialement retenus car ayant des valeurs chiffrables : il s'agit d'une part de la variation de poids et, d'autre part, des modifications de la vitesse de sédimentation.

— Du point de vue bactériologique :

La négativation des bacilloscopies et celle des cultures de bacilles de Koch ont été évidemment les deux critères majeurs de notre enquête.

Dans un petit nombre de cas nous avons étudié également, à titre expérimental, l'action inhibitrice du sérum de sujets soumis au TRÉVENTIX par voie buccale aux doses thérapeutiques, sur le développement de souches tests (H 37 RV.). Nous avons comparé cette inhibition à l'action du sérum de malades avant toute prise médicamenteuse et à l'action du sérum après présomption d'un traitement

antibiotique composé d'une association médicamenteuse apparemment efficace (cliniquement, radiologiquement, bactériologiquement).

— Du point de vue radiologique :

La surveillance radiologique et l'évolution ont été appréciées sur les documents radiographiques standards pratiqués tous les mois et sur les tomographies pulmonaires pratiquées en début de traitement et à la fin des trois mois de surveillance.

L'évaluation des résultats s'est faite sur le devenir des pertes de substances et l'évolution des lésions denses.

Dans chacun des groupes de malades nous avons été amené à supprimer de notre étude un certain nombre de sujets dont l'intolérance médicamenteuse nous a obligé à interrompre ou modifier le traitement.

Cependant nous avons cru pouvoir conserver les sujets dont l'interruption de traitement a été momentanée et de courte durée, inférieure à dix jours.

Des modifications de traitement sont intervenues également après la constatation de résistances aux antibiotiques utilisés jusque-là, et ces malades ne figurent pas non plus dans cette enquête.

Enfin, pour ne pas fausser les résultats obtenus dans nos deux séries de malades, nous avons supprimé les malades dont le traitement antibiotiques antituberculeux s'accompagnait de la prise de corticoïdes, et en particulier nous avons été amené à supprimer la plupart des sujets présentant une pleurésie tuberculeuse chez lesquels l'adjonction de corticoïdes était fréquente.

Ainsi, ces réserves faites, nous obtenons :

— Dans le premier groupe de malades (P.A.S.). — 59 sujets : Elimination de deux sujets pour intolérance au traitement et un sujet pour corticothérapie associée.

— Dans le deuxième groupe de malades (Prothionamide). — 49 sujets : élimination de cinq sujets pour intolérance au traitement et arrêt, deux sujets pour modification de traitement en fonction du résultat des résistances, six malades pour corticothérapie associée.

ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE

I. — LE POIDS

Le poids représente un bon critère dans l'appréciation de l'évolution clinique des malades sous traitement, d'autant plus que nos malades étaient pour la plupart dans les mêmes conditions d'observation (unité diététique, discipline de cure hospitalière identique, surveillance clinique).

A. — Les résultats.

— Malades du Groupe I (59 sujets au P.A.S.).

La moyenne de poids à l'entrée des malades dans nos services était de 55,022 kilogrammes.

Après un mois de traitement, la moyenne de poids est passée à 57,505 kg, soit une prise de poids moyenne de 2,483 kg en un mois.

Après deux mois de traitement, la moyenne de poids est de 59,233 kg, soit par rapport à l'entrée une prise de poids moyenne de 4,211 kg.

Enfin, au troisième mois de traitement, la moyenne générale de poids est de 60,261 kg, soit un gain moyen par rapport à l'entrée de *5,239 kilogrammes.*

Au bout des trois mois de traitement :

— 56 sujets sur 59 ont présenté un gain de poids.

— 3 sujets sur 59 ont présenté une perte de poids.

Ces différents résultats sont résumés dans le tableau suivant :

P.A.S.	Entrée	1 mois	2 mois	3 mois
Poids moyen	55,022 kg	57,505 kg	59,233 kg	60,261 kg
Prise de poids		2,483 kg	4,211 kg	5,239 kg
Nomb. malades ..	Gain	56	56	56
	Perte	3	3	3

— Malades du Groupe II (46 sujets au Prothionamide).

Parmi ces 46 sujets, 34 prenaient du Prothionamide par voie orale, 12 par voie intraveineuse.

A l'entrée, la moyenne générale de poids était avant traitement de 52,717 kilogrammes.

Après un mois de traitement, la moyenne de poids est passée à 54,119 kg, soit un gain de poids de 1,402 kg.

Au deuxième mois de traitement, la moyenne de poids était de 55,617 kg, soit un gain de poids de 2,900 kg.

Après les trois mois de traitement, la moyenne générale est passée à 57,389 kg, soit un gain de poids moyen de *4,672 kilogrammes.*

Après les trois mois de traitement :

— 43 sujets sur 46 avaient un gain de poids.

— 1 malade présentait le même poids qu'à l'origine.

— 2 malades accusèrent une perte de poids.

Dans le groupe de sujets soumis au PROTHIONAMIDE par voie orale (34 malades), le gain moyen de poids en trois mois de traitement fut de 4,745 kg. Parmi ces 34 malades, 33 présentèrent un gain de poids, un une perte de poids.

Dans le groupe de sujets recevant le PROTHIONAMIDE par voie intraveineuse (12 malades), le gain moyen après les trois mois de traitement fut de 4,467 kilogrammes.

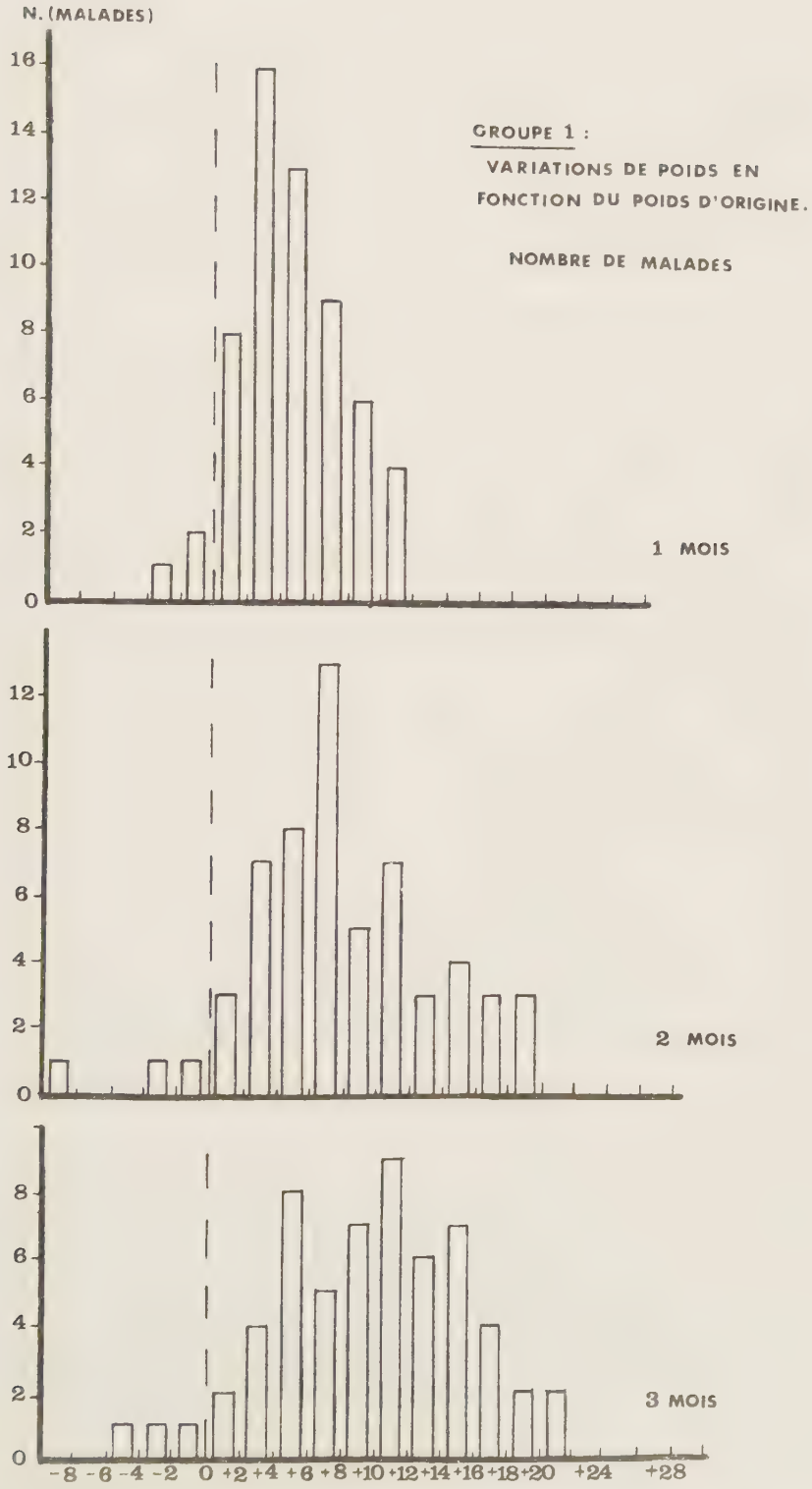
— 10 sujets sur les 12 malades présentèrent un gain de poids.

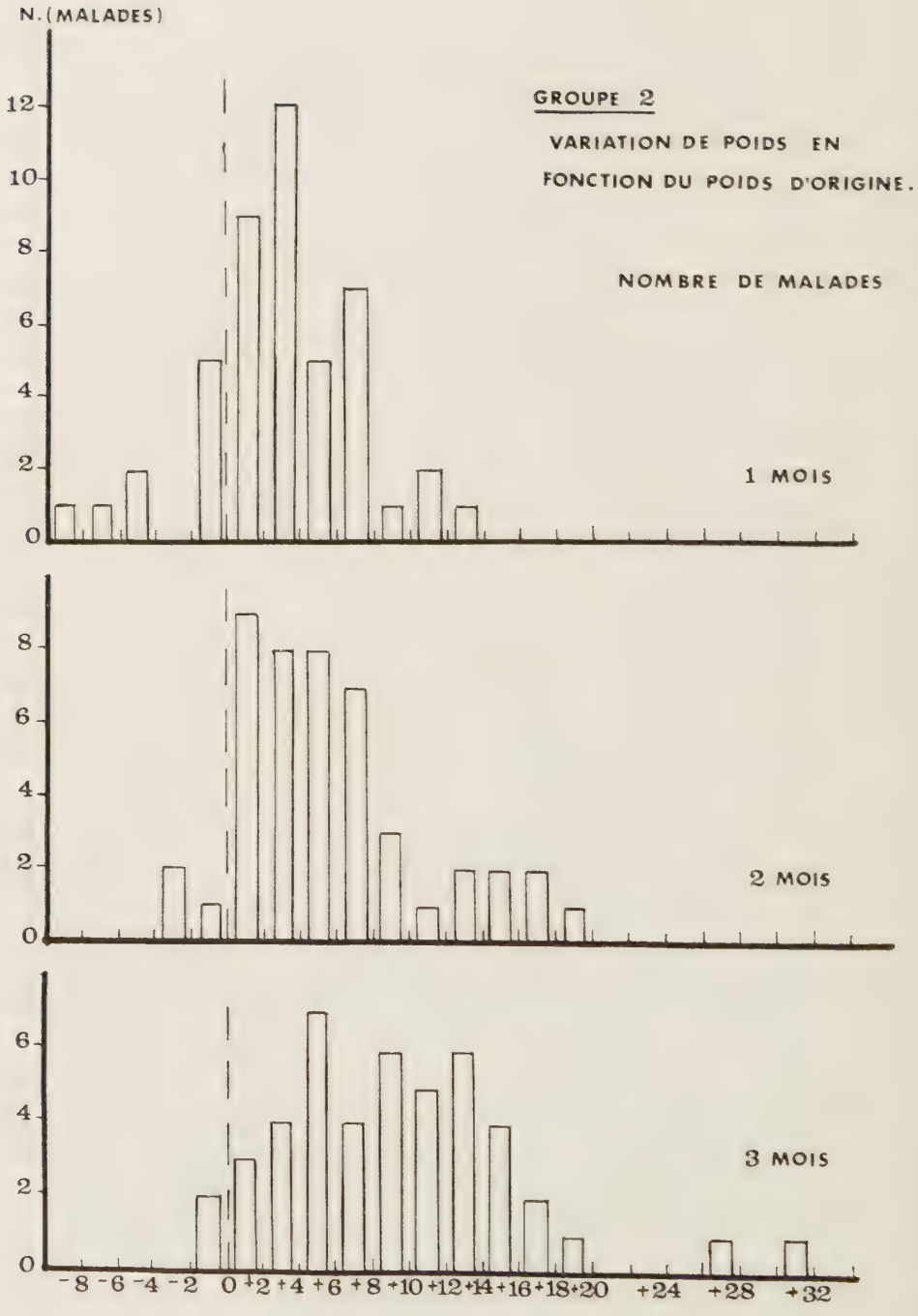
— 1 sujet une perte de poids.

— 1 sujet n'eut pas de modification de son poids au cours des trois mois.

Le tableau suivant résume ces résultats.

Treventix (46 malades)	Entrée	1 mois	2 mois	3 mois
Poids moyen global.	52,717 kg	54,119 kg	55,617 kg	57,389 kg
Poids moyen :				
1321 Th. oral	52,046 kg	53,164 kg	54,605 kg	56,791 kg
1321 Th. intrav. ..	54,616 kg	56,825 kg	58,483 kg	59,083 kg
Prise de poids moyenne		1,402 kg	2,900 kg	4,672 kg
1321 Th. oral		1,118 kg	2,559 kg	4,742 kg
1321 Th. intrav. ..		2,209 kg	3,867 kg	4,467 kg
Gain de poids		36 malades	41 malades	43 malades
Perte de poids		9 malades	3 malades	2 malades
Pas de changement.		1 malade	2 malades	1 malade


N. (MALADES)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
GROUPE 1 :
VARIATIONS DE POIDS EN FONCTION DU POIDS D'ORIGINE.
NOMBRE DE MALADES
1 MOIS
12
10
8
6
4
2
0
2 MOIS
8
6
4
2
0
3 MOIS
-8 -6 -4 -2 0 +2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18 +20 +24 +28


N. (MALADES)
GROUPE 2
VARIATION DE POIDS EN
FONCTION DU POIDS D'ORIGINE.
NOMBRE DE MALADES
1 MOIS
2 MOIS
3 MOIS
0 2 4 6 8 10 12
0 2 4 6 8
0 2 4 6
-8 -6 -4 -2 0 +2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18 +20 +24 +28 +32

B. — **Comparaison des résultats.**

1° Entre Groupes I et II (P.A.S. et Prothionamide).

Dans le groupe de malades traités par P.A.S., le gain moyen de poids après trois mois de traitement pour 59 sujets fut de 5,239 kg.

Trois sujets présentèrent une perte de poids, il s'agissait de malades qui présentaient des lésions radiologiquement étendues et porteurs de tares éthyliques importantes. De plus, l'un d'entre eux était gastrectomisé.

Dans le groupe de malades qui recevaient du Prothionamide, le gain moyen après trois mois de traitement a été de 4,672 kg pour les 46 malades de ce groupe.

Deux sujets présentèrent une perte de poids ; dans les deux cas il s'agissait d'éthyliques et l'un d'entre eux était de surcroît gastrectomisé. Un sujet présentant au cours du traitement des troubles digestifs (douleurs épigastriques) a présenté un poids stationnaire.

Ainsi, à la simple lecture des résultats on peut penser qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de malades.

Cependant il faut noter, pour les malades soumis au Prothionamide, un poids moyen d'origine nettement inférieur au poids moyen d'origine du groupe de malades traités par l'association comprenant le P.A.S. (52,717 kg contre 55,022 kg) ; d'autre part, le groupe de malades soumis au Prothionamide présentait une moyenne d'âge plus élevée, et on note également un nombre plus important de sujets présentant des lésions pulmonaires radiologiquement étendues.

Enfin, la prise de poids est plus régulière dans le groupe de sujets traités par le Prothionamide, comme l'indique le tableau suivant.

Prise de poids	P.A.S.	Prothionamide
Premier mois	2,483 kg	1,402 kg
Deuxième mois	1,728 kg	1,498 kg
Troisième mois	1,028 kg	1,772 kg

2° Comparaison : Prothionamide oral et intraveineux.

Après trois mois de traitement il n'existe pas de différence significative entre la prise moyenne de poids des malades soumis au Tréventix par voie orale et ceux soumis au Tréventix par voie intraveineuse (4,745 kg contre 4,467 kg).

Cependant, en suivant régulièrement tous les mois la prise de poids, il semble que les sujets soumis au Prothionamide par voie intraveineuse présentent un gain de poids plus sensible les deux premiers mois. Par la suite cette différence a tendance à s'atténuer

et au troisième mois la prise moyenne de poids est sensiblement équivalente dans les deux lots de malades.

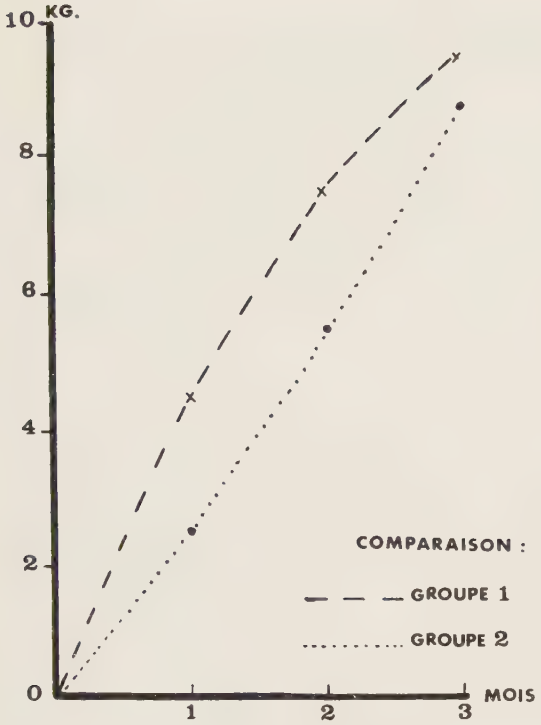
Cette constatation est représentée dans le tableau suivant :

Prise de poids	1321 Th. Oral	1321 Th. I.V.
Premier mois	1,118 kg	2,209 kg
Deuxième mois	2,559 kg	3,867 kg
Troisième mois	4,745 kg	4,467 kg

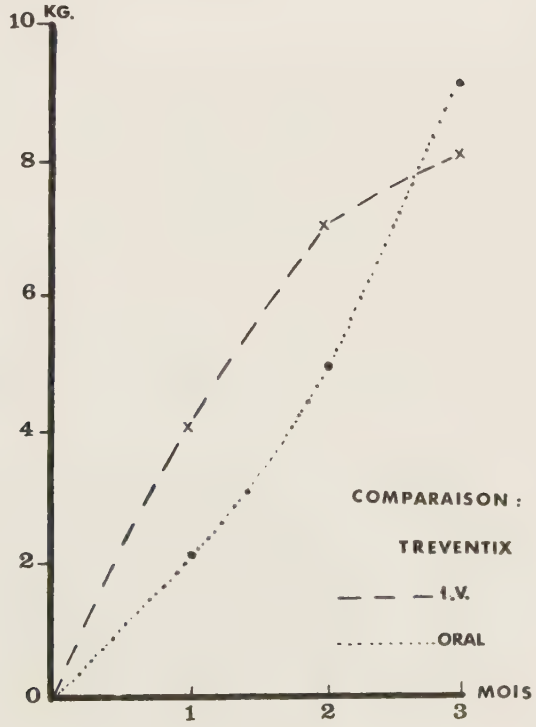
Les deux courbes suivantes représentent la prise de poids moyenne (en kilogrammes) en fonction du temps de traitement (un mois, deux mois, trois mois).

Dans la première : comparaison des deux groupes de malades (P.A.S. et TRÉVENTIX). La seconde : comparaison des deux lots de sujets au TRÉVENTIX (oral et intraveineux).

Enfin, dans un tableau récapitulatif, nous donnons l'ensemble des résultats obtenus par différents auteurs, sans tenter de faire une comparaison entre ces résultats, étant donné la diversité d'utilisation du PROTHIONAMIDE et les différentes associations étudiées.



PRISE DE POIDS MOYENNE
EN FONCTION DU TEMPS.



PRISE DE POIDS MOYENNE EN COURS DE TRAITEMENT UTILISANT LE *PROTHIONAMIDE*
RESULTATS AU COURS DE DIFFERENTES EXPERIMENTATIONS

Auteurs	Traitement	Nombre de cas	Gain de poids	Répartition des malades
BARIETY	1321 Th. : 1 g/j. + I.N.H. : 600 mg	100	3,300 kg	Gain de poids : 73 Perte de poids : 22 Stationnaire : 5
BROUET	Monothérapie : 1321 Th. : 1 g/j. oral.	31	3,300 kg	Gain de poids : 27 Perte de poids : 3 Stationnaire : 1
BROUET	»	22	4,500 kg	Gain : 19 Perte : 2 Stationnaire : 1
BROUET	Monothérapie : 1321 Th. oral. 0,500 g/jour	57	3,280 kg	Gain de poids : 46 Perte de poids : 4 Stationnaire : 8
BROUET	1321 Th. : 1 g/j. + I.N.H.	25	4,500 kg	Gain de poids : 17 Perte de poids : 4 Stationnaire : 4
BRUN	1321 Th. : 0,750 g + I.N.H. + S.M.Y.	35		Gain de poids : 24 Stationnaire : 11
CHAMBATTE	1321 Th. : 1 g/j. + I.N.H.	91		Gain de poids : + 2 kg 38 % Perte de poids : — 2 kg 8 % Stationnaire : 54 %
JIMENEZ	1321 Th. : 500 mg + I.N.H. : 600 mg	50	Gain moyen : 3,400 kg Perte moyenne : 0,750 kg	Gain de poids : 48 Perte de poids : 2
GERBEAUX	1321 Th. : 20 à 25 mg/kg + antibiotiq. + corticoïdes	47 enfants		Gain de poids : 37 Perte de poids : 1 Stationnaire : 8
MOLINA	1321 Th. : 0,500 ou 0,750 mg/j. oral + I.N.H. ou autres antibiotiques	51	3,400 kg	
MIGUERES	1321 Th. : 1 g/j. + divers antibiotiq.	44	3,000 kg	Gain de poids : 60 % Perte de poids : 14 % Stationnaire : 26 %
MARTIN-LALANDE .	1321 Th. : 750 mg + 2 antibiotiques	238		Gain de poids : 77 % Perte de poids 24 %
ORREGO-PUELMA .	1321 Th. : 500 mg + 2 ou 3 antibiotiq.	28		Gain de poids : 18 Perte de poids : 6 Stationnaire : 4
VIDAL	1321 Th. : 1 g/j. + P.A.S.	10	4,450 kg	Gain de poids : 7 Perte de poids : 3
Nos chiffres ...	1321 Th. : 0,500 g I.V. et 0,750 g oral, + I.N.H. + streptomycine	46	4,672 kg	Gain de poids : 43 Perte de poids : 2 Stationnaire : 1

II. — VITESSE DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE

Les modifications de la vitesse de sédimentation globulaire restent un bon test permettant d'apprécier l'évolution de la maladie tuberculeuse. Bien que ce test ne soit pas spécifique, du moins l'évolution et les modifications sont-elles les reflets de la tendance évolutive de l'infection tuberculeuse. D'autre part, son évaluation chiffrée permet d'éliminer les causes d'erreurs qu'introduisent trop souvent des données d'appréciation plus subjective.

Nous avons effectué une surveillance mensuelle des taux de la vitesse de sédimentation globulaire (taux à la première heure, à la deuxième heure, et indice de Katz : $\frac{1 \text{ heure} + 2 \text{ heures} / 2}{2}$ qui représente une moyenne horaire de la valeur de la sédimentation en fonction des deux premières heures).

Afin de ne pas surcharger de chiffres cette étude, nous ne tiendrons compte que de l'évolution des chiffres de l'indice de Katz au quarante-cinquième jour et au troisième mois de traitement, par rapport au taux à l'entrée.

Pour les malades recevant l'association comportant le P.A.S., 53 sujets font partie de cette étude (les sujets éliminés présentaient des résultats incomplets). Pour les sujets recevant le PROTHIONAMIDE notre étude a porté sur 44 sujets.

A. — **Les résultats.**

— GROUPE I : MALADES RECEVANT LE P.A.S. (53 malades).

a) A l'entrée, la valeur moyenne de l'indice de Katz pour les 53 sujets était de 64,41, les valeurs extrêmes étant de 4,5 et 128.

b) Au quarante-cinquième jour de traitement, la valeur moyenne de l'indice de Katz est passée à 39,38 (valeurs extrêmes : 2,25 et 81).

Par rapport à l'entrée :

— 35 malades avaient une baisse de l'indice de Katz.

— 7 malades présentaient une augmentation.

c) Au troisième mois de traitement, la valeur moyenne de l'indice de Katz est de 32,05 (valeurs extrêmes : 1,75 et 73).

Par rapport à l'entrée :

— 46 malades présentaient une baisse de l'indice de Katz.

— 6 malades présentaient une augmentation.

— 1 malade présentait des valeurs identiques à celles de l'entrée.

Si nous envisageons maintenant les résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires, nous constatons :

— Dans le cas de lésions peu étendues (11 malades) :

L'indice de Katz moyen qui était à l'entrée de 42,72 est passé au troisième mois à 15,97.

— Dans le cas de lésions de moyenne étendue (18 malades) :

A l'entrée, l'indice moyen est de 71,56, il passe à 26,52 au troisième mois de traitement.

— Dans le cas de lésions pulmonaires radiologiquement étendues (24 malades) :

L'indice de Katz moyen est passé de 68,98 à 43,56 au troisième mois de traitement.

Dans le cas de lésions de moyenne étendue, tous les malades (18) ont présenté une baisse de l'indice de Katz par rapport au taux de l'entrée ; dans le cas des lésions peu étendues, deux sujets sur onze ont présenté une augmentation de ce taux, il est resté inchangé chez un malade, il s'est abaissé dans huit cas.

Chez les malades porteurs de lésions étendues, 20 malades sur 24 ont présenté une baisse du taux de l'indice de Katz par rapport à l'entrée, quatre malades ont vu ce taux augmenter.

— Groupe II : Malades recevant le Prothionamide (44 malades).

a) A l'entrée, le taux moyen de l'indice de Katz pour les 44 malades est de 58,68, les valeurs extrêmes étant de 5 et 129.

b) Au quarante-cinquième jour de traitement, la valeur moyenne est de 38,69 (valeurs extrêmes : 2 et 80,5).

Par rapport à l'entrée :

— 32 malades avaient une baisse de l'indice de Katz.

— 7 présentaient une augmentation.

— 1 malade présentait une valeur identique.

c) Au troisième mois de traitement, le taux moyen est de 27,30 (valeurs extrêmes : 2,25 et 93).

Par rapport à l'entrée :

— 39 malades ont présenté une baisse de l'indice de Katz.

— 5 malades avaient une augmentation de cet indice.

Si nous examinons les résultats obtenus en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires radiologiques :

— Dans le cas de lésions peu étendues (13 malades) :

La valeur moyenne de l'indice de Katz à l'entrée était de 47,46, il est passé après trois mois de traitement à 22,36.

— Dans le cas de lésions de moyenne étendue (14 malades) :

La valeur de l'indice de Katz est passée de 64,14 à 23,53 au troisième mois de traitement.

— Dans le cas de lésions étendues (17 malades) :

L'indice de Katz moyen est passé de 62,76 à 34,19 au troisième mois de traitement.

Dans le groupe de malades présentant des lésions peu étendues :

— 11 malades sur 13 ont présenté une baisse de l'indice de Katz.

— 2 malades sur 13 ont présenté une augmentation.

Dans le groupe de sujets présentant des lésions de moyenne importance :

— 13 sujets sur 14 ont eu une baisse du taux de l'indice de Katz moyen.

— 1 sujet a présenté une augmentation.

Dans le groupe de malades présentant des lésions étendues :

— 14 sujets sur 17 ont présenté une diminution.

— 3 sujets ont présenté une augmentation.

Ces divers résultats sont résumés dans les tableaux suivants (tableaux I - II - III).

TABLEAU I. — *Evolution comparée de l'indice de Katz moyen en fonction de la durée de traitement.*

Indice de Katz moyen	Groupe I P.A.S.	Groupe II Prothionamide
Entrée	64,41	58,68
45e jour	39,38	38,69
Trois mois	32,05	27,30

TABLEAU II. — *Evolution de l'indice de Katz en fonction du traitement dans les différents groupes de lésions radiologiques.*

Lésions radiologiques	Groupe I P.A.S.		Groupe II Prothionamide	
	Entrée	3 mois	Entrée	3 mois
Lésions peu étendues	42,72	15,97	47,46	22,36
Lésions moyen. étendues	71,56	26,52	64,14	23,53
Lésions étendues	68,98	43,56	62,76	34,19

TABLEAU III. — *Evolution des taux d'indice de Katz au troisième mois de traitement.*

Evolution de l'indice de Katz	Groupe 1 P.A.S.	Groupe 2 Prothionamide
Résultats globaux	**53 malades**	**44 malades**
Augmentation	6 (11,32 %)	5 (11,36 %)
Diminution	46 (86,79 %)	39 (88,63 %)
Pas de modification	1 (1,88 %)	—
Lésions peu étendues	**11 malades**	**13 malades**
Augmentation	2 (18,18 %)	2 (15,38 %)
Diminution	8 (72,72 %)	11 (84,61 %)
Pas de modification	1 (9,09 %)	—
Lésions moyennement étendues	**18 malades**	**14 malades**
Augmentation	—	1 (7,14 %)
Diminution	18 (100 %)	13 (92,85 %)
Pas de modification	—	—
Lésions étendues	**24 malades**	**17 malades**
Augmentation	4 (16,66 %)	3 (17,64 %)
Diminution	20 (83,33 %)	14 (82,35 %)
Pas de modification	—	—

B. — **Comparaison des résultats.**

La comparaison des chiffres obtenus en ce qui concerne les variations de la vitesse de sédimentation globulaire nous révèle qu'il ne semble pas y avoir de différence significative entre les résultats obtenus dans les deux groupes de malades.

Cette constatation ne doit pas nous surprendre, car il ne faut pas oublier que dans les deux séries de malades nous avons affaire à une association antibiotique puissante et, en ce qui concerne la STREPTOMYCINE et l'ISONIAZIDE, l'activité de ces deux produits est largement prouvée.

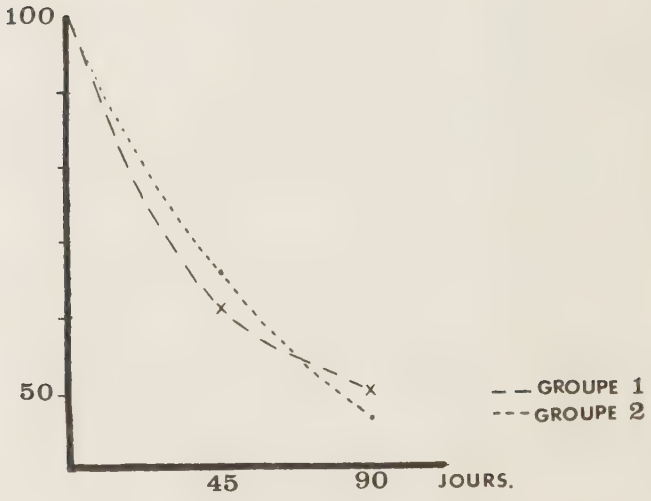
Par ailleurs, nous avons souligné, dès le début de cette enquête sur les variations de l'indice de sédimentation globulaire, que cet examen biologique n'était que le reflet d'une inflammation générale et n'avait pas de valeur spécifique propre à la tuberculose.

Cependant, peut-être pouvons-nous faire ressortir de cette étude une tendance vers une normalisation plus rapide de l'indice de Katz moyen dans le groupe de malades soumis au traitement par PROTHIONAMIDE, ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE.

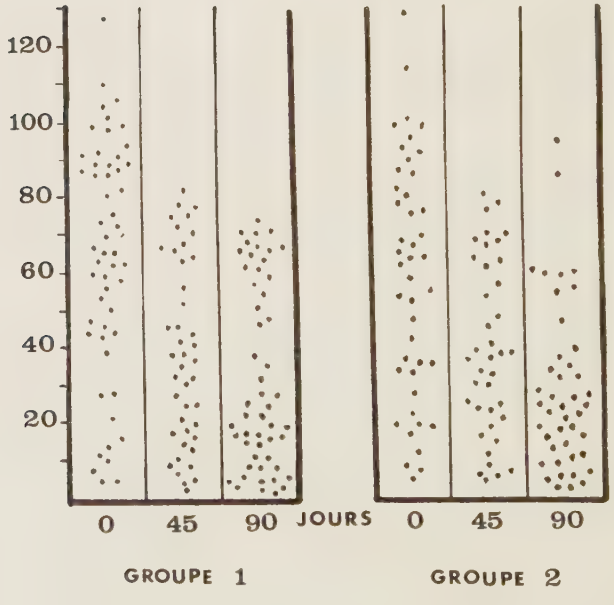
Ce phénomène est rendu évident si nous réalisons la courbe de l'évolution du taux moyen de l'indice de Katz en fonction du temps de traitement. Ayant indiqué par 100 % le taux d'indice de Katz moyen avant traitement dans les deux groupes de malades, on peut constater une diminution plus importante de ce taux moyen dans le groupe de sujets soumis au PROTHIONAMIDE, puisque au troisième mois la valeur de cet indice en pourcentage est de 46,50 % pour les sujets au PROTHIONAMIDE contre 49,70 % pour le groupe de malades soumis au P.A.S. (cf. courbe suivante).

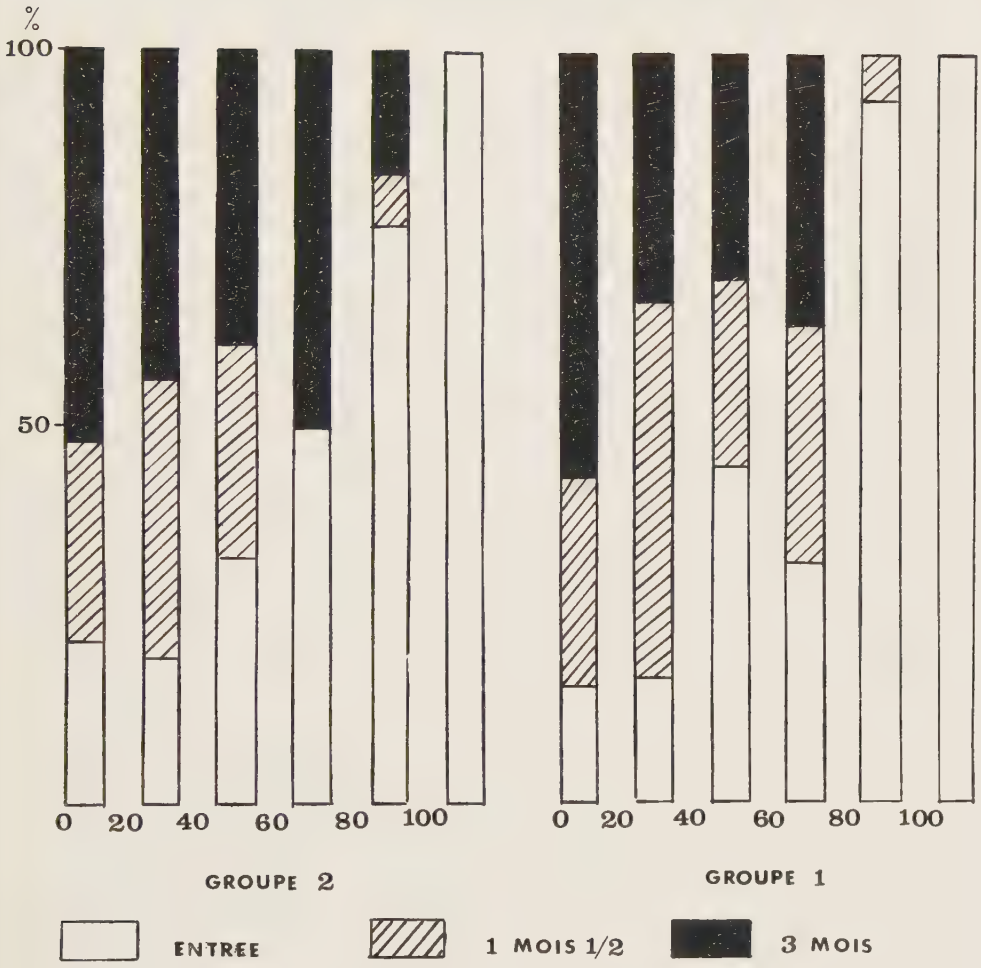
Nous avons fait figurer dans un diagramme la diminution des taux d'indice de Katz aux 45e et 90e jours dans les deux groupes de malades.

Enfin, nous avons mis en évidence, sur un deuxième diagramme, le pourcentage de sujets dans des tranches croissantes de taux d'indice de Katz en fonction de la durée de traitement (45e jour et troisième mois). Le pourcentage de sujets présentant avant traitement des taux élevés d'indice de Katz a tendance à diminuer plus régulièrement dans le groupe de malades traités par l'association PROTHIONAMIDE - STREPTOMYCINE - ISONIAZIDE.



..DIMINUTION DU TAUX DE L'INDICE DE KATZ MOYEN EN FONCTION DE LA DUREE DE TRAITEMENT.





VITESSE DE SEDIMENTATION
(INDICE DE KATZ)

RAPPORT DU POURCENTAGE DE SUJETS DANS CHAQUE TRANCHE DE TAUX D'INDICE DE KATZ POUR LES TROIS MOIS DE TRAITEMENT

Nous terminerons cette étude par un tableau récapitulatif des résultats obtenus par différents auteurs en ce qui concerne l'évolution des taux de vitesse de sédimentation globulaire chez les malades soumis au PROTHIONAMIDE après trois mois de traitement.

Auteurs	Nombre de malades	Vitesse de sédimentation après 3 mois	
		Diminution ou normales	Elevées
BROUET (1)	22	20	2
BROUET (2)	57	35	22
BROUET (3)	26	17	9
MOLINA	51	—	9 sup. à 50
PETIT	60	—	10 sup. à 50
BRUN	35	31	4
ORREGO-PUELMA .	23	12 normales 7 abaissées	—
Nos chiffres ...	44	39	5

ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ BACTÉRIOLOGIQUE

I. — INTRODUCTION

L'étude de la négativation des bacilloscopies et des cultures de bacille de Koch au cours du traitement antituberculeux est un critère fondamental pour juger de l'efficacité du traitement institué.

Les résultats d'une telle enquête, couplés avec celle de l'évolution des images radiologiques, représentent les éléments de base pour juger de l'efficacité thérapeutique.

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement :

— Le devenir des examens directs de crachats au cours de l'évolution de la maladie tuberculeuse sous traitement. Pour cela nous avons répété les examens de crachats avant traitement, au 45e jour, au 90e jour de traitement.

— Le devenir des cultures de bacille de Koch que nous avons également répétées avant, au milieu et à la fin des trois mois de traitement.

— Dans un petit nombre de cas, nous avons recherché l'action inhibitrice du sérum des malades sous traitement antituberculeux comportant le PROTHIONAMIDE, sur le développement d'une souche test de bacille de Koch H 37 RV. et comparé cette inhibition à l'action du sérum de malades avant toute prise médicamenteuse et à l'action du sérum de malades prenant un traitement antibiotique apparemment efficace (critères radiocliniques et bactériologiques) ; enfin, cette comparaison s'est effectuée avec l'action du sérum de malade sans traitement, auquel on ajoutait expérimentalement 10 microgrammes de PROTHIONAMIDE par centimètre cube.

II. — LES RESULTATS

A) MALADES RECEVANT DU P.A.S.

— Les bacilloscopies.

a) RÉSULTATS D'ENSEMBLE.

58 sujets sur 62 seront retenus pour cette étude. En effet, nous avons éliminé quatre sujets de cette enquête : deux pour modifications de traitement et deux malades qui présentaient des résultats bactériologiques incomplets.

En ce qui concerne ces 58 sujets :

— Avant traitement :

- 20 malades présentaient des bacilloscopies négatives (18 d'entre elles sont demeurées négatives durant les trois mois de traitement). Par contre, deux sujets présentaient après les trois mois de traitement des bacilloscopies positives.
- 38 sujets présentaient des bacilloscopies positives à l'examen direct.

— Au quarante-cinquième jour de traitement :

- 15 sujets présentaient des bacilloscopies positives.
- 12 sujets avaient des bacilloscopies négatives, et
- chez 11 malades le contrôle du 45e jour n'avait pas été pratiqué.

— Au troisième mois de traitement :

Parmi les 38 sujets présentant à l'origine des bacilloscopies positives :

- 32 malades avaient des bacilloscopies négatives.
- 6 sujets présentaient encore des bacilloscopies positives.
- Enfin, nous avons vu que deux sujets qui présentaient avant traitement des bacilloscopies négatives se sont positivés au troisième mois de traitement.

Nous retrouvons dans le tableau suivant ces divers résultats.

P.A.S. — BACILLOSCOPIES (58 MALADES)

Devenir après trois mois de traitement

Négatives 50		Positives 8	
Toujours négatives	Négativation	Positivation	Toujours positives
18/58 (31 %)	32/58 (55,1 %)	2/58 (3,44 %)	6/58 (10,34 %)

Ainsi, sur les 40 sujets qui ont présenté des bacilloscopies positives au cours des trois mois de traitement, nous avons eu :

- 32 sujets négatifs sur 40 au troisième mois (80 %).
- 8 sujets positifs sur 40 au troisième mois (20 %).

b) Résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires.

Au troisième mois :

- *Une pleurésie :*
  — Bacilloscopies toujours négatives.
- *Douze lésions radiologiquement peu étendues :*
  — 7 bacilloscopies toujours négatives.
  — 5 négativations des bacilloscopies.
- *Lésions radiologiquement de moyenne étendue* (21 sujets):
  — 7 bacilloscopies toujours négatives.
  — 12 négativations des bacilloscopies.
  — 1 bacilloscopie positive.
  — 1 bacilloscopie positivée.
  — 1 bacilloscopie toujours positive.
- *Lésions radiologiquement étendues* (24 sujets) :
  — 3 bacilloscopies toujours négatives.
  — 15 négativations.
  — 1 bacilloscopie positivée.
  — 5 bacilloscopies toujours positives.

— **Les cultures.**

a) Résultats d'ensemble.

Cinquante-sept sujets font partie de cette étude.

— Avant traitement :
  - 11 sujets présentaient des cultures négatives. Celles-ci sont demeurées stériles durant les trois mois de traitement.
  - 46 sujets présentaient des cultures positives.

— Au quarante-cinquième jour de traitement :
  - 19 sujets présentent des cultures positives.
  - 18 sujets présentent des cultures négatives.
  - Chez 20 sujets le contrôle n'a pas été effectué.

— Au troisième mois de traitement :
  - 47 sujets présentaient des cultures négatives.
  - 10 sujets présentaient encore des cultures positives.

Ces résultats figurent dans le tableau suivant :

P.A.S. — CULTURES (57 malades)

Devenir après trois mois de traitement

Négatives 47		Positives 10	
Toujours —	Négativées	Positivées	Toujours +
11/57 (19,29 %)	36/57 (63,15 %)	0	10/57 (17,54 %)

Parmi les 46 sujets présentant des cultures positives avant traitement, 36 se sont négativés (78,27 %) et 10 sujets présentaient encore des cultures positives (21,73 %).

b) Résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires.

— Au troisième mois de traitement :

- *Une pleurésie :*
  — Cultures toujours négatives.
- *Lésions radiologiquement peu étendues* (12 malades) :
  — 2 cultures toujours négatives.
  — 8 négativations.
  — 2 cultures toujours positives.
- *Lésions radiologiquement de moyenne étendue* (21 sujets):
  — 7 cultures toujours négatives.
  — 12 négativations.
  — 2 cultures toujours positives.
- *Lésions radiologiquement étendues* (23 malades) :
  — 1 culture toujours négative.
  — 16 négativations.
  — 6 cultures toujours positives.

B. — MALADES RECEVANT LE *PROTHIONAMIDE*.

— **Bacilloscopies.**

a) Résultats d'ensemble.

Dans cette étude, 49 sujets ont été suivis régulièrement. Pour les mêmes raisons déjà invoquées précédemment nous avons dû éliminer un certain nombre de malades. (Résultats incomplets, ou modification et arrêt de traitement.)

— Avant traitement :

- 16 malades présentaient des bacilloscopies négatives (15 d'entre eux restèrent négatifs durant les trois mois de traitement).
- 33 malades avaient des bacilloscopies positives (examen direct).

— Au quarante-cinquième jour de traitement :

- 25 bacilloscopies négatives (15 déjà négatives à l'entrée, 10 négativations).
- 16 sujets présentaient des bacilloscopies positives à l'exament direct (dont une positivée par rapport à l'entrée).
- 8 sujets non contrôlés.

— Après les trois mois de traitement :

- 45 sujets présentent des bacilloscopies négatives, dont 15 sont demeurées négatives durant les trois mois de surveillance ; nous avons donc 30 négativations.
- 4 sujets demeurent positifs à l'examen direct.

Le tableau suivant résume ces résultats.

PROTHIONAMIDE. — BACILLOSCOPIES (49 MALADES)

Devenir après trois mois de traitement

Négatives 45		Positives 4	
Toujours —	Négativations	Positivées	Toujours +
15 (30,6 %)	30 (61,2 %)	0	4 (8,16 %)

Sur 34 malades qui présentaient des bacilloscopies positives nous avons à la fin des trois mois de traitement :

- 30 sujets négatifs sur 34 (88,23 %).
- 4 sujets positifs sur 34 (11,77 %).

b) Résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires.

- *Pleurésies :* 5 sujets.
  - — 4 sujets toujours négatifs.
  - — 1 malade négativé.
- *Lésions peu étendues* (12 malades) :
  - — 6 malades toujours négatifs.
  - — 6 négativations.
- *Lésions moyennement étendues* (13 malades) :
  - — 3 malades toujours négatifs.
  - — 10 négativations.
- *Lésions étendues* (19 malades) :
  - — 2 malades toujours négatifs.
  - — 13 négativations.
  - — 4 sujets toujours positifs.

— **Cultures.**

a) Résultats d'ensemble.

Quarante-six malades ont été suivis régulièrement durant les trois mois de surveillance.

— Avant traitement :

- 10 malades présentaient des cultures négatives (8 resteront stériles durant les trois mois).
- 36 sujets présentaient des cultures positives.

— Au quarante-cinquième jour de traitement :

- 15 malades présentent des cultures stériles (9 l'étaient déjà à l'entrée, et 6 sujets se sont négativés).
- 17 malades ont des cultures positives (dont un qui présentait des cultures négatives à l'entrée).
- 14 malades n'ont pu être contrôlés.

— Au troisième mois de traitement :

- 38 négativations ou sujets toujours négatifs.
- 8 cultures toujours positives ou positivées.

Le tableau suivant résume ces données.

PROTHIONAMIDE. — CULTURES (46 MALADES)

Devenir des cultures après trois mois de traitement

Négatives 38		Positives 8	
Toujours négatives	Négativations	positives	Toujours positives
8 (17,39 %)	30 (78,94 %)	1 (2,63 %)	7 (15,26 %)

Parmi les 38 sujets qui ont présenté des cultures positives, nous avons au troisième mois de traitement :

- 30 négativations.
- 8 sujets toujours positifs.

b) Résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires.

— Au troisième mois de traitement :

- *Pleurésies :* 4 malades.
  - — 3 cultures toujours négatives.
  - — 1 négativation.
- *Lésions peu étendues* (11 sujets) :
  - — 3 toujours négatives.
  - — 8 négativations au troisième mois.

- *Lésions de moyenne étendue* (13 malades) :
  - — 2 toujours négatives.
  - — 11 négativations.
- *Lésions étendues* (18 malades) :
  - — 10 négativations.
  - — 7 toujours positives.
  - — 1 culture positivée au troisième mois.

III. — COMPARAISON DES RESULTATS

La comparaison des résultats portera sur le devenir des bacilloscopies et des cultures dans les deux groupes de malades. Les malades au PROTHIONAMIDE oral et intraveineux étant ici réunis en un seul groupe.

A. — EXAMENS DIRECTS.

La comparaison des résultats obtenus montre dans le groupe de malades recevant le PROTHIONAMIDE un pourcentage plus important de malades s'étant négativés au troisième mois de traitement.

Ces résultats sont réunis dans le tableau suivant :

Examens directs

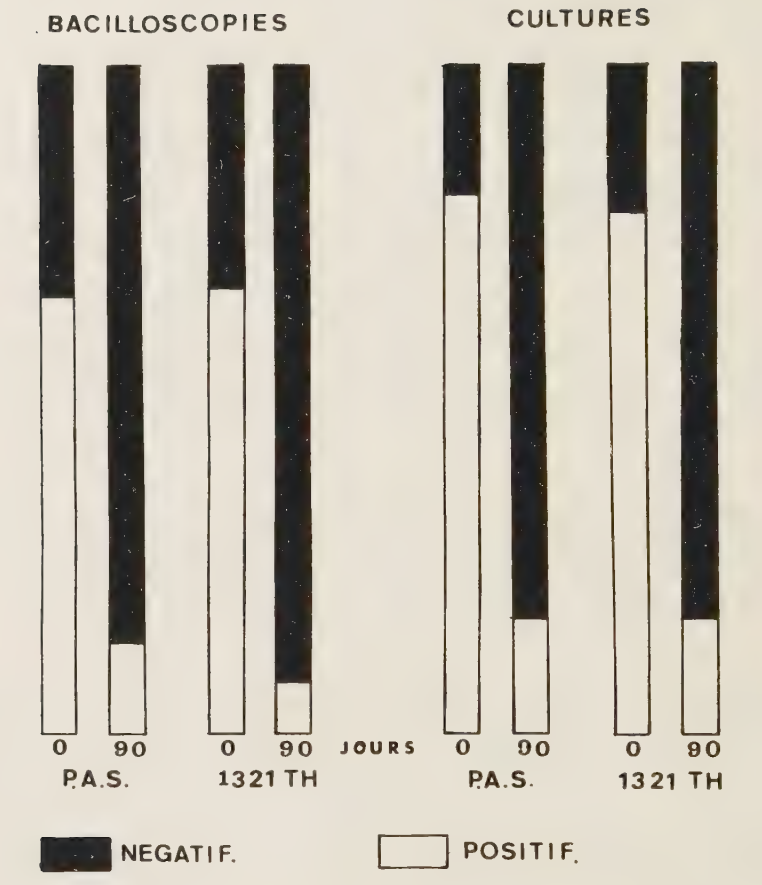
	P.A.S. (58 sujets)		PROTHIONAMIDE (49 sujets)	
	Positives	Négatives	Positives	Négatives
Avant traitement ..	38/58 65,51 %	20/58 34,48 %	33/49 67,34 %	16/49 32,65 %
Après traitement ..	8/58 13,79 %	50/58 86,21 %	4/49 8,16 %	45/49 91,84 %

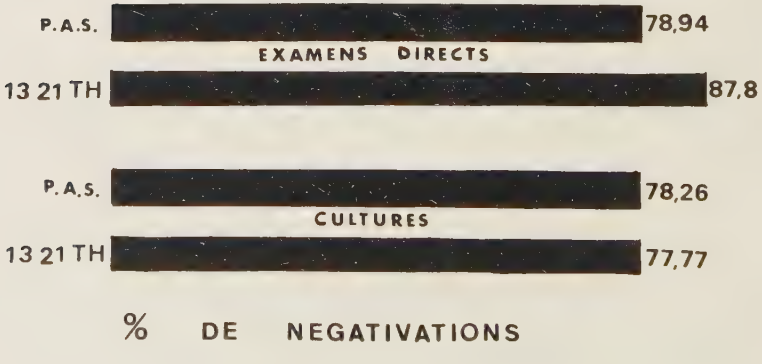
Ainsi, compte tenu du nombre de sujets présentant des bacilloscopies positives avant traitement, le pourcentage de négativations des examens directs après les trois mois de traitement dans les deux groupes de malades est de :

P.A.S. ..... 78,94 % (30/38 sujets)

PROTHIONAMIDE ..... 87,87 % (29/33 sujets)

Le pourcentage de négativation des bacilloscopies par examens directs des crachats ou des tubages gastriques est supérieur de 8,93 % pour les sujets soumis au PROTHIONAMIDE.





% DE NEGATIVATIONS

B. — CULTURES.

Par rapport aux sujets présentant des cultures positives avant traitement (46/57 chez les malades du groupe I, 36/46 chez les malades du groupe II), le pourcentage de négativation après les trois mois de traitement est de :

Malades au P.A.S. ..... 36/46 (78,26 %)
Malades au PROTHIONAMIDE ..... 28/36 (77,77 %)

Nous trouvons dans le tableau suivant le résumé de ces résultats.

Cultures

	P.A.S. (57 sujets)		PROTHIONAMIDE (46 suets)	
	Positives	Négatives	Positives	Négatives
Avant traitement ..	46/57 80,7 %	11/57 19,29 %	36/46 78,2 %	10/46 21,8 %
Après traitement ..	10/57 17,55 %	47/57 82,45 %	8/46 17,39 %	38/46 82,61 %

IV. — ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTIVITE INHIBITRICE DU SERUM DES MALADES SOUMIS AUX DEUX TYPES DE TRAITEMENT

A la suite d'une étude préalable, réalisée dans le service de M. le Professeur J. TARANGER, précisant l'action inhibitrice du PROTHIONAMIDE (BOUERI *S., Thèse,* Marseille, 1968), nous avons utilisé cette méthode pour contrôler et comparer l'efficacité de nos traitements.

— METHODE D'ETUDE.

Après suspension de tout traitement pendant 48 heures, nous prélevons 20 centimètres cubes de sang du malade à tester.

Le lendemain, le prélèvement est effectué 4 heures après la prise par le malade d'une dose thérapeutique de PROTHIONAMIDE ou de P.A.S. Le jour suivant, le prélèvement s'effectue 4 heures après la prise de l'un ou l'autre antibiotique précité, plus de la STREPTOMYCINE. Enfin, le troisième jour, le malade recevait avant prélèvement l'association triple.

Parallèlement, au jour le jour, le sérum prélevé était mélangé à une quantité égale de milieu de Dubos et l'ensemencement fait avec la souche du malade d'une part, une souche H 37 RV. d'autre part, comme témoin.

La lecture, faite macroscopiquement au quinzième jour, note le degré d'opacité de la culture, chaque tube classé 0, 1, 2 ou 3 selon l'importance de cette opacité.

Pour interpréter ces degrés d'opacité sur l'ensemble des résultats nous définissons un index de bactériostase moyen du sérum de malade traité, en rapportant nos résultats au maximum d'opacité possible.

$$\textbf{Indice de bactériostase} = \frac{3 - ni}{3} \times 100 \quad (O<ni<3)$$

— LES RESULTATS.

Il faut remarquer l'importance remarquable de l'index de bactériostase en ce qui concerne le sérum de malade ne contenant qu'un antibiotique (TRÉVENTIX ou P.A.S.) et évidemment le triomphe de l'association antibiotique.

Il est cependant difficile de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne la comparaison de l'efficacité de deux antibiotiques en compétition, étant donné le nombre trop peu important de sujets testés.

Cependant, cette méthode offre deux avantages :

— Juger *in vitro* de la valeur d'une association thérapeutique.

— Orienter avec plus de précision le traitement des malades et en particulier en fonction des résultats, modifier les associations chez des malades dont les résultats radio-cliniques sont insuffisants et semblent en contradiction avec les données de l'antibiogramme classique.

Ces résultats figurent dans le tableau suivant :

Tubes de sérum	Sérum témoin		P.A.S.		Prothionamide		+ Streptomycine		+ I.N.H.	
	mal.	H 37 RV	mal.	H 37 RV	mal.	H 37 RV	mal.	H 37 RV		H 37 RV
Nombre	25 x 2		12 x 2		10 x 2		22 x 2		25 x 2	
Tubes souillés .	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Tubes stériles .	17	3	17	14	8	8	44	41	48	48
Tubes positifs .	33	47	6	9	12	12	0	3	2	2
Index de bactériostase	48,6 %	35,3 %	87 %	31,1 %	75 %	75 %	100 %	96 %	98,5 %	98,5 %

La première colonne correspond au sérum pur témoin du malade et nous notons l'importance du nombre de tubes positifs.

Les colonnes 2 et 3 correspondent aux résultats obtenus avec le sérum de malades ayant reçu le P.A.S. ou le PROTHIONAMIDE seul. Il n'existe pas de différence significative entre les résultats obtenus.

V. — RESULTATS D'ENSEMBLE

Ce chapitre de l'évolution des bacilloscopies se termine par l'ensemble des résultats obtenus par différents auteurs.

Auteurs	Nombre de cas	Négativations des bacilloscopies
Brouet 1	30	Négativations à 3 mois ... 69 %
Brouet 2	20	Négativations à 3 mois ... 71 %
Brouet 3	49	Négativations à 3 mois ... 71,4 %
Brouet 4	26	Négativations à 3 mois ... 74 %
Bariety	69	Négativations à 3 mois ... 75 %
Brun	25	Négativations à 3 mois ... 23 malades
Chambatte		Négativations ... 98 %
Gerbeaux	26	Négativations à 3 mois ... 24 malades
Jimenez		Négativations : — Bacilloscopies : Début ... 45 +, 5 — Fin ... 9 +, 40 — — Cultures : Début de traitement ... 43 +, 7 — Fin de traitement ... 3 +, 20 —
Molina	100	Négativation : Bacilloscopies ... 89,4 % Cultures : Négativations ... 80,9 %
Migueres		Bacilloscopies ... 82 % Cultures ... 77 %
Orrega Puelma.		Négativations à 3 mois : Bacilloscopies ... 22/22 Cultures ... 13/18
Petit	124	Négativations : Bacilloscopies ... 93 % Cultures ... 77,5 %
Tacquet	22	Négatifs à 3 mois ... 17 malades
Vidal	14	Négatifs à 2 mois ... 14 malades
Nos résultats	49 46	Négativations à 3 mois : Bacilloscopies ... 88,23 % Cultures ... 78,94 %

ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ RADIOLOGIQUE

INTRODUCTION

— L'évolution radiologique des lésions pulmonaires tuberculeuses va nous permettre de juger de façon précise l'efficacité du traitement utilisé.

— Le troisième mois de traitement représente du point de vue radiologique un tournant important permettant de fixer un pronostic sur le devenir des lésions et par là sur l'évolution générale de la maladie tuberculeuse. La qualité de l'amélioration, la rapidité de nettoyage des lésions après trois mois de traitement sont autant de critères permettant au phtisiologue d'apprécier les sujets susceptibles de présenter une guérison rapide et de bonne qualité ou ceux au contraire dont l'évolution vers la guérison sera plus longue et souvent au prix de séquelles importantes.

— Il est évident que l'importance des lésions d'origine jugée par l'étendue des lésions radiologiques est également un facteur important dans l'appréciation de ces résultats.

— Les contrôles radiologiques dans cette enquête ont été effectués tous les mois par radiographies standards pulmonaires et nous avons jugé également l'efficacité du traitement par des tomographies pulmonaires pratiquées en début et après trois mois de traitement.

Les résultats obtenus ont été jugés sur :

— Le devenir des pertes de substances, en classant l'évolution en :

- — Aggravation.
- — Images inchangées.
- — Rétraction cavitaire :
  - inférieure ou égale au tiers de la surface d'origine,
  - comprise entre le tiers et les deux tiers de la surface.
- — Fermeture cavitaire.

— Le devenir des lésions pulmonaires condensantes, classées en :

- — Aggravation.
- — Images stationnaires.
- — Amélioration :
  - nettoyage inférieur ou égal au tiers des lésions d'origine,
  - nettoyage compris entre le tiers et les deux tiers,
  - nettoyage supérieur aux deux tiers des images d'origine.

PRESENTATION DES GROUPES DE MALADES

Pour l'appréciation des résultats radiologiques nous avons dû éliminer dans les deux groupes de malades un certain nombre de sujets :

— Les sujets chez lesquels nous avons dû interrompre ou modifier le traitement au cours des trois mois de traitement.

— Les sujets dont le traitement antituberculeux s'accompagnait d'un traitement par corticoïdes (essentiellement les sujets porteurs de pleurésies tuberculeuses).

— Dans le groupe de malades recevant du P.A.S. nous jugerons les résultats radiologiques obtenus chez 58 sujets.

— Dans le deuxième groupe de malades (traitement avec PROTHIONAMIDE) l'efficacité a été jugée chez 50 sujets.

— Afin de pouvoir tenir compte dans nos résultats du critère de gravité, nous avons été amené à grouper nos malades selon l'étendue radiologique des lésions pulmonaires.

C'est ainsi que dans chaque groupe nous avons formé trois lots de malades :

— Sujets porteurs de lésions radiologiques dont l'étendue est inférieure ou égale à 20 % de la surface pulmonaire.

— Sujets porteurs de lésions radiologiques d'une étendue comprise entre 20 % et 40 % de la surface pulmonaire totale.

— Sujets porteurs de lésions radiologiques dont l'étendue est supérieure à 40 % de la surface pulmonaire.

— Dans le groupe de sujets traités par P.A.S. nous avons :

- Lésions peu étendues ..... 13 sujets sur 58 (22,41 %)
- Lésions moyennement étendues .... 21 sujets sur 58 (36,2 %)
- Lésions étendues ..... 24 sujets sur 58 (41,38 %)

— Dans le groupe de malades traités par le PROTHIONAMIDE :

- Lésions peu étendues ..... 15 sujets sur 50 (30,00 %)
- Lésions moyennement étendues .... 14 sujets sur 50 (28,00 %)
- Lésions étendues ..... 21 sujets sur 50 (42,00 %)

Il faut également tenir compte des malades porteurs de lésions cavitaires :

— Dans le groupe de malades traités par P.A.S., 40/58 malades étaient porteurs de lésions excaves.

— Dans le groupe de malades traités par TRÉVENTIX, 35/50 malades étaient porteurs de lésions excavées.

Nos deux groupes de malades présentent des lots à peu près cohérents dans chaque catégorie de lésions radiologiques. Cependant un autre facteur peut intervenir dans l'évolution des lésions radiolo-

giques tuberculeuses pulmonaires sous traitement : il s'agit de l'âge.

En ce qui concerne l'âge, il existe une différence nette entre les deux groupes de malades :

— 16/62 malades traités par le PROTHIONAMIDE présentent un âge supérieur à 61 ans.

— 5/62 malades dans le groupe de malades traités par P.A.S. présentent un âge supérieur à 61 ans.

LES RESULTATS

1° **Premier groupe : sujets traités par P.A.S.** (58 malades).

a) RÉSULTATS D'ENSEMBLE.

Dans ce chapitre, nous allons envisager d'une part l'évolution des lésions pulmonaires dans leur ensemble, sans tenir compte de l'étendue des lésions radiologiquement visible, ni des caractères particuliers de ces images, en englobant les images de condensation et les images cavitaires.

— Au troisième mois de traitement :

- Aggravation des images ..... 2/58 malades (3,4 %)
- Images stationnaires ..... 7/58 malades (12,00 %)
- Amélioration :
  inférieure ou égale au tiers des images d'origine ..... 20/58 malades (34,4 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers des images d'origine ..... 18/58 malades (31,00 %)
  supérieure aux deux tiers des images d'origine ..... 11/58 malades (18,6 %)

Au troisième mois de traitement par l'association P.A.S.-STREPTOMYCINE-ISONIAZIDE, 49 malades sur 58 (84,4 %) ont présenté une amélioration plus ou moins importante de leurs images radiologiques. cette amélioration n'étant vraiment significative que chez 29 malades (amélioration supérieure au tiers des images d'origine), soit un pourcentage de 50 %.

Par contre, 9 malades (15,5 %) ont présenté une aggravation des images radiologiques ou des images stationnaires.

Le tableau suivant résume ces données.

Evolution des images	3 mois de traitement
Aggravation	2/58 (3,4 %)
Statu quo	7/58 (12 %)
Amélioration :	
0 à 1/3	20/58 (34,4 %)
1/3 à 2/3	18/58 (31 %)
Supérieur à 2/3..	11/58 (18,6 %)

— Evolution radiologique en fonction de l'étendue des lésions :

C'est sur l'examen des tomographies avant et après les trois mois de traitement que nous avons pu contrôler les résultats obtenus.

— *Lésions d'origine peu étendues* (13 malades).

Après trois mois de traitement, les résultats sont les suivants :

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 2/13 malades (15,38 %)
- Amélioration :
  inférieure ou égale au tiers des images d'origine ..... 3/13 malades (23,07 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers des images ..... 5/13 malades (38,46 %)
  supérieure aux deux tiers ..... 3/13 malades (23,07 %)

— *Lésions d'origine de moyenne étendue* (21 malades).

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 2/21 malades (9,52 %)
- Amélioration :
  inférieure ou égale au tiers des images d'origine ..... 8/21 malades (38,09 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers des images ..... 6/21 malades (28,57 %)
  supérieure aux deux tiers ..... 5/21 malades (23,80 %)

— *Lésions d'origine étendues* (24 malades).

- Aggravation ..... 2/24 malades (8,33 %)
- Statu quo ..... 3/24 malades (12,5 %)
- Amélioration :
  inférieure ou égale au tiers des images d'origine ..... 9/24 malades (37,5 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers des images ..... 7/24 malades (29,16 %)
  supérieure aux deux tiers ..... 3/24 malades (12,5 %)

b) Evolution des lésions cavitaires.

Parmi les 58 sujets étudiés précédemment, 40 d'entre eux présentaient au sein des lésions pulmonaires condensantes, des pertes de substance plus ou moins importantes.

L'appréciation de l'évolution des images cavitaires s'est faite sur les données tomographiques avant traitement et après trois mois de traitement.

— Après trois mois de traitement, les résultats sont les suivants :

- Aggravation (augmentation de taille de la caverne) ..... 1/40 malades (2,5 %)
- Images cavitaires stationnaires ..... 14/40 malades (35 %)
- Amélioration :
  réduction cavitaire inférieure ou égale au tiers des images d'origine ..... 7/40 malades (17,5 %)
  réduction comprise entre le tiers et les deux tiers des images ..... 13/40 malades (32,5 %)
- Fermeture complète ..... 5/40 malades (12,5 %)

Chez 25 malades sur 40 (62,5 %) nous avons une évolution plus ou moins favorable des images cavitaires. Par contre, chez 15 malades (37,5 %) nous n'obtenons aucun résultat ou une aggravation.

Nous retrouvons ces résultats dans le tableau suivant :

Evolution des images cavitaires	Traitement 3 mois Nombre de malades
Aggravation	1 (2,5 %)
Statu quo	14 (35 %)
Réduction :	
0 à 1/3	7 (17,5 %)
1/3 à 2/3	13 (32,5 %)
Fermeture	5 (12,5 %)

— En fonction de l'étendue des lésions pulmonaires d'origine les résultats sont les suivants :

Après trois mois de traitement :

— *Lésions radiologiques peu étendues* (7 malades) :

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 1/7 malades
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images 0
  comprise entre le tiers et les deux tiers des images 3/7 malades
- Fermeture cavitaire ..... 3/7 malades

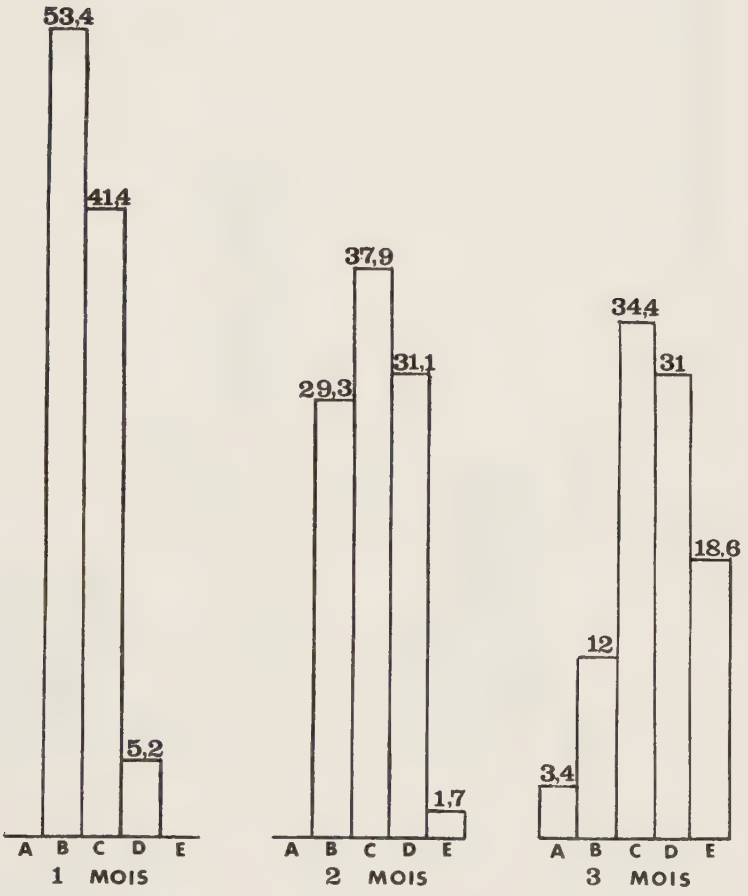
— *Lésions radiologiques de moyenne étendue* (17 malades) :

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 7/17 malades
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images ..... 2/17 malades
  comprise entre le tiers et les deux tiers ..... 7/17 malades
- Fermeture cavitaire ..... 1/17 malades

— *Lésions radiologiques étendues* (16 malades) :

- Aggravation ..... 1/16 malades
- Statu quo ..... 6/16 malades
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images ..... 5/16 malades
  comprise entre le tiers et les deux tiers ..... 3/16 malades
- Fermeture cavitaire ..... 1/16 malades

RADIOLOGIE : RESULTATS D'ENSEMBLE . GROUPE 1



% D AMELIORATION

A : AGGRAVATION.

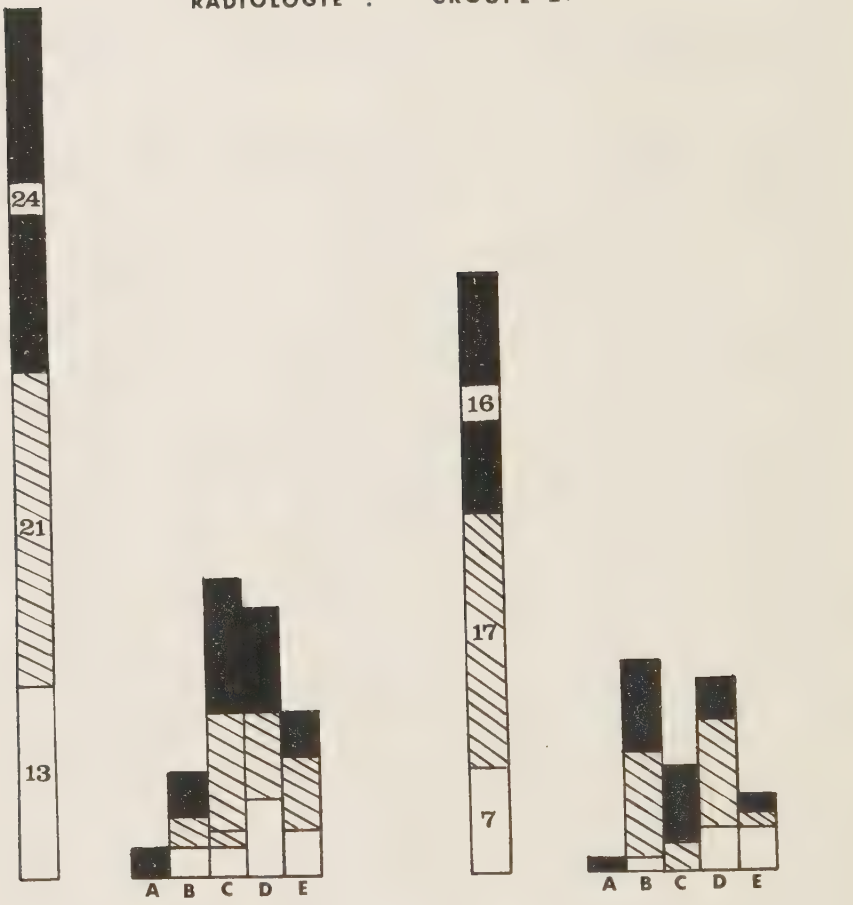
B : STATU QUO.

C : AMELIORATION : INF. A 1/3 .

D : « » : ENTRE 1/3 ET 2/3.

E : « » : SUP. A 2/3.

RADIOLOGIE : GROUPE 1.



LESIONS GLOBALES CAVERNES

EVOLUTION SELON ETENDUE DES LESIONS :

PEU ETENDUE MOYENNE ETENDUE

A: AGGRAVATION.

B: STATU QUO.

C: AMELIORATION : INF. A 1/3. OU REDUCTION CAVITAIRE.

D: « » : ENTRE 1/3 ET 2/3.

E: « » : SUP. A 2/3 OU FERMETURE.

2° **Deuxième groupe : sujets traités par le « Prothionamide »** (50 malades).

a) Résultats d'ensemble.

De la même manière que précédemment nous allons envisager l'évolution générale des lésions pulmonaires dans leur ensemble pour les 50 sujets de ce groupe. Enfin, nous verrons par la suite les résultats en fonction de l'étendue des lésions d'origine.

— Après trois mois de traitement les résultats pour les 50 malades furent les suivants :

- Aggravation des images ..... 1/50 malades (2 %)
- Images stationnaires ..... 6/50 malades (12 %)
- Amélioration des images :
  - inférieure au tiers des images d'origine.. 7/50 malades (14 %)
  - comprise entre le tiers et les deux tiers.. 21/50 malades (42 %)
  - supérieure aux deux tiers ..... 15/50 malades (30 %)

— Au troisième mois de traitement par l'association comprenant le Prothionamide, 43 malades sur 50 (86 %) ont présenté une amélioration plus ou moins importante de leurs images radiologiques, cette amélioration étant substantielle chez 36 malades (72 %). (Amélioration supérieure au tiers des lésions d'origine.)

On retrouve une aggravation ou des images stationnaires chez sept sujets (14 %).

— Evolution radiologique en fonction de l'étendue des lésions d'origine, après trois mois de traitement :

— *Lésions d'origine peu étendues* (15 malades).

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 3/15 malades (20 %)
- Amélioration :
  - inférieure ou égale au tiers des images 3/15 malades (20 %)
  - comprise entre le tiers et les deux tiers 5/15 malades (33,3 %)
  - supérieure aux deux tiers des images .. 4/15 malades (26,6 %)

— *Lésions d'origine moyennement étendues* (14 malades).

- Aggravation 0
- Statu quo ..... 1/14 malades (7,14 %)
- Amélioration :
  - inférieure ou égale au tiers des images 1/14 malades (7,14 %)
  - comprise entre le tiers et les deux tiers 6/14 malades (42,85 %)
  - supérieure aux deux tiers des images.. 6/14 malades (42,85 %)

— *Lésions d'origine étendues* (21 malades).

- Aggravation ..... 1/21 malades (4,76 %)
- Statu quo ..... 2/21 malades (9,52 %)
- Amélioration :
  inférieure ou égale au tiers des images 3/21 malades (14,28 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers 10/21 malades (47,61 %)
  supérieure aux deux tiers des images.. 5/21 malades (23,8 %)

Evolution des lésions après 3 mois de traitement	Nombre de malades (50 malades)
Aggravation	1 (2 %)
Statu quo	6 (12 %)
Amélioration :	
0 à 1/3	7 (14 %)
1/3 à 2/3	21 (42 %)
Supérieur à 2/3..	15 (30 %)

b) Evolution des images cavitaires.

Parmi les 50 malades étudiés du point de vue radiologique, 35 d'entre eux présentaient au sein des images pathologiques des pertes de substance plus ou moins importantes.

L'évolution de ces images cavitaires a été jugée par l'appréciation des données tomographiques avant et après les trois mois de traitement par Prothionamide.

— Devenir des images cavitaires après trois mois de traitement (35 malades) :

- Aggravation (augmentation de taille) .. 1/35 malades (2,8 %)
- Images stationnaires ..... 9/35 malades (26 %)
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images.. 7/35 malades (20 %)
  comprise entre le tiers et les deux tiers 13/35 malades (37 %)
- Fermeture cavitaire ..... 5/35 malades (14,2 %)

Chez 25 sujets sur 35 (71,2 %) nous avons une évolution favorable des images cavitaires après trois mois de traitement par l'association comprenant du Prothionamide.

Par contre, chez 10 malades (28,8 %) nous n'avons aucune amélioration ou une aggravation.

Nombre de malades cavitaires	Evolution des lésions
Aggravation	1 (2,8 %)
Statu quo	9 (26 %)
Amélioration :	
0 à 1/3	7 (20 %)
1/3 à 2/3	13 (37 %)
Fermeture cavitaire	5 (14,2 %)

— Résultats en fonction de l'étendue des lésions pulmonaires d'origine.

— *Lésions d'origine radiologiquement peu étendues* (7 malades).

- Aggravation 0
- Image stationnaire 0
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images ..... 1/7 malades
  comprise entre le tiers et les deux tiers ..... 4/7 malades
- Fermeture complète ..... 2/7 malades

— *Lésions radiologiques de moyenne étendue* (11 malades).

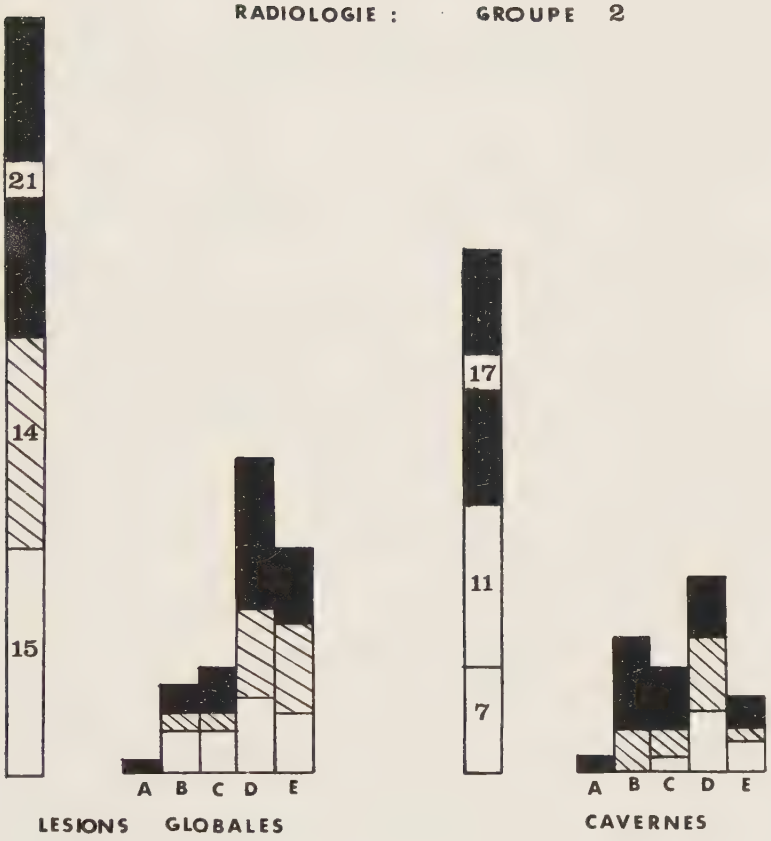
- Aggravation 0
- Images stationnaires ..... 3/11 malades
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images ..... 2/11 malades
  comprise entre le tiers et les deux tiers ..... 5/11 malades
- Fermeture ..... 1/11 malades

— *Lésions radiologiques étendues* (17 malades).

- Aggravation ..... 1/17 malades
- Images stationnaires ..... 6/17 malades
- Réduction cavitaire :
  inférieure ou égale au tiers des images ..... 4/17 malades
  comprise entre le tiers et les deux tiers ..... 4/17 malades
- Fermeture cavitaire ..... 2/17 malades

A AGGRAVATION.
B STATU QUO.
C AMELIORATION : INF. A 1/3.
D « » : ENTRE 1/3 ET 2/3.
E « » : SUP. A 2/3.

RADIOLOGIE : GROUPE 2



EVOLUTION SELON ETENDUE DES LESIONS

PEU ETENDUE — MOYENNE — ETENDUE

A : AGGRAVATION

B : STATU QUO

C : AMELIORATION OU REDUCTION : INF. A 1/3.

D : « » : ENTRE 1/3 ET 2/3.

E : « » : SUP. A 2/3 OU FERMETURE.

COMPARAISON DES RESULTATS

1° Comparaison Groupe I - Groupe II.

a) Résultats d'ensemble.

La comparaison des résultats obtenus après trois mois de traitement montre une amélioration légère en faveur des sujets soumis au Prothionamide.

— Malades traités par P.A.S. :
49/58 malades (84,48 %) ont présenté une amélioration, tandis que 9 sujets (15,51 %) ont présenté une aggravation ou des images stationnaires.

— Malades traités par le Prothionamide :

43/50 malades (86 %) ont présenté une évolution favorable ; 7/50 malades (14 %) ont présenté soit des images stationnaires, soit une aggravation.

L'étude détaillée des résultats entre les deux groupes de malades révèle que la qualité de l'amélioration est plus franche dans le groupe de malades traités par le Prothionamide.

— Pourcentage de malades aggravés ou n'ayant pas évolué :

Les résultats sont sensiblement équivalents dans les deux groupes de malades.

- 15,51 % (9/58 malades) dans le groupe de malades soumis au P.A.S.
- 14 % (7/50 malades) dans le groupe de sujets soumis au Prothionamide.

— Pourcentage d'amélioration :

Nettoyage léger (inférieur ou égal au tiers des images d'origine).

- 34,4 % (20/58 malades) dans le groupe de sujets au P.A.S.
- 14 % (7/50 malades) dans le groupe de sujets au Prothionamide.

Nettoyage compris entre un tiers et deux tiers des images d'origine.

- 31 % (18/58 malades) dans le groupe de sujets au P.A.S.
- 42 % (21/50 malades) dans le groupe de sujets au Prothionamide.

On remarque une différence de 11 % en faveur des malades au Prothionamide dans cette classe d'amélioration plus importante.

Nettoyage important supérieur aux deux tiers des images d'origine.

- 18,6 % (11/58 sujets) dans le groupe de malades au P.A.S.
- 30 % (15/50 malades) dans le groupe de malades au Prothionamide.

Dans cette catégorie d'amélioration franche on note une nette différence (11,4 %) en faveur des malades soumis à l'association comprenant le PROTHIONAMIDE.

Ainsi, en ce qui concerne l'ensemble des sujets ayant présenté une amélioration de bonne qualité (supérieure au tiers des images d'origine) après trois mois de traitement, on trouve :

- 29/58 malades (49,6 %) chez les malades recevant du P.A.S.
- 36/50 malades (72 %) chez les sujets soumis au PROTHIONAMIDE.

soit une différence de 22,4 % en faveur des sujets recevant le PROTHIONAMIDE.

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Evolution des lésions 3 mois de traitement	Sujets au P.A.S. (58 malades)	Sujets au prothionamide (50 malades)
Aggravation	2 (3,4 %)	1 (2 %)
Statu quo	7 (12 %)	6 (12 %)
Amélioration :		
0 à 1/3	20 (34,4 %)	7 (14 %)
1/3 à 2/3	18 (31 %)	21 (42 %)
Supérieur à 2/3	11 (18,6 %)	15 (30 %)

— Rapidité d'évolution des images radiologiques sous traitement.

L'examen des radiographies chaque mois nous permet, dans une certaine mesure, de suivre l'évolution des lésions et d'apprécier la rapidité de celle-ci.

— Pourcentage d'aggravation ou de sujets dont les images n'ont pas évolué au cours du traitement :

— Malades au P.A.S. :

- Premier mois ..... 53,4 % des malades
- Deuxième mois ..... 29,3 % des malades
- Troisième mois ..... 15,4 % des malades

— Malades au PROTHIONAMIDE :

- Premier mois ..... 62 % des malades
- Deuxième mois ..... 24 % des malades
- Troisième mois ..... 14 % des malades

Si après le premier mois de traitement nous avons un pourcentage plus élevé dans le groupe de malades soumis au PROTHIONAMIDE, dont les images radiologiques n'ont pas évolué ou se sont aggravées, par la suite, au deuxième et au troisième mois ce pourcentage a tendance à diminuer plus rapidement (voir courbe).

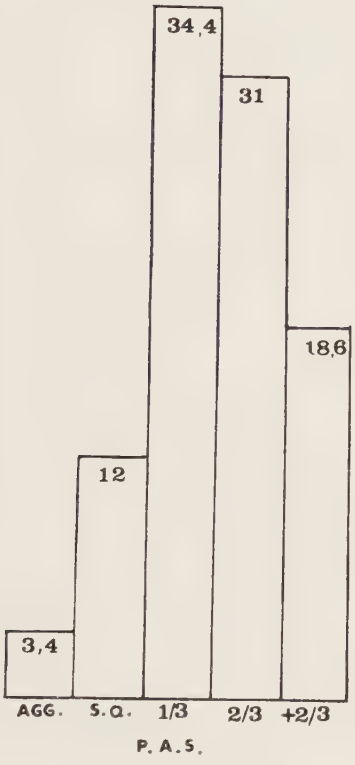
— Evolution du pourcentage de sujets ayant présenté une amélioration de leurs images radiologiques au cours du traitement :

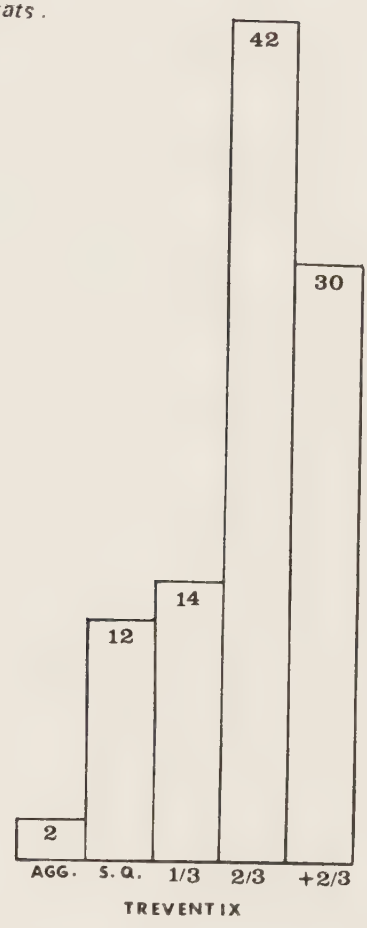
  — Malades au P.A.S. :
    - Premier mois ..... 46,6 % des malades
    - Deuxième mois ..... 70,7 % des malades
    - Troisième mois ..... 84 % des malades

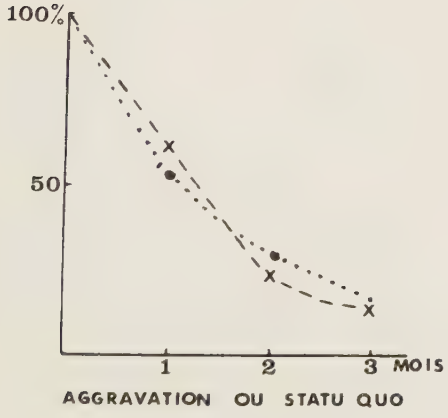
  — Malades au PROTHIONAMIDE :
    - Premier mois ..... 38 % des malades
    - Deuxième mois ..... 78 % des malades
    - Troisième mois ..... 86 % des malades

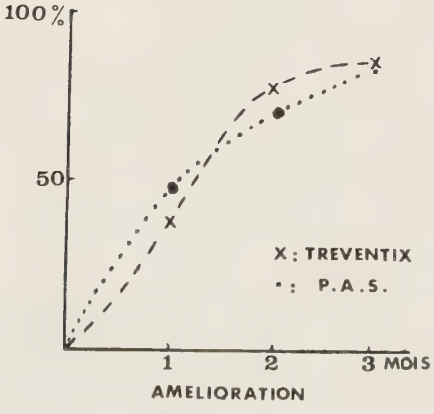
Les mêmes conclusions peuvent être faites en ce qui concerne l'amélioration des images radiologiques qui semble plus rapide pour les sujets soumis au PROTHIONAMIDE (voir courbe).

RADIOLOGIE : *comparaison des résultats d'ensemble (%)*









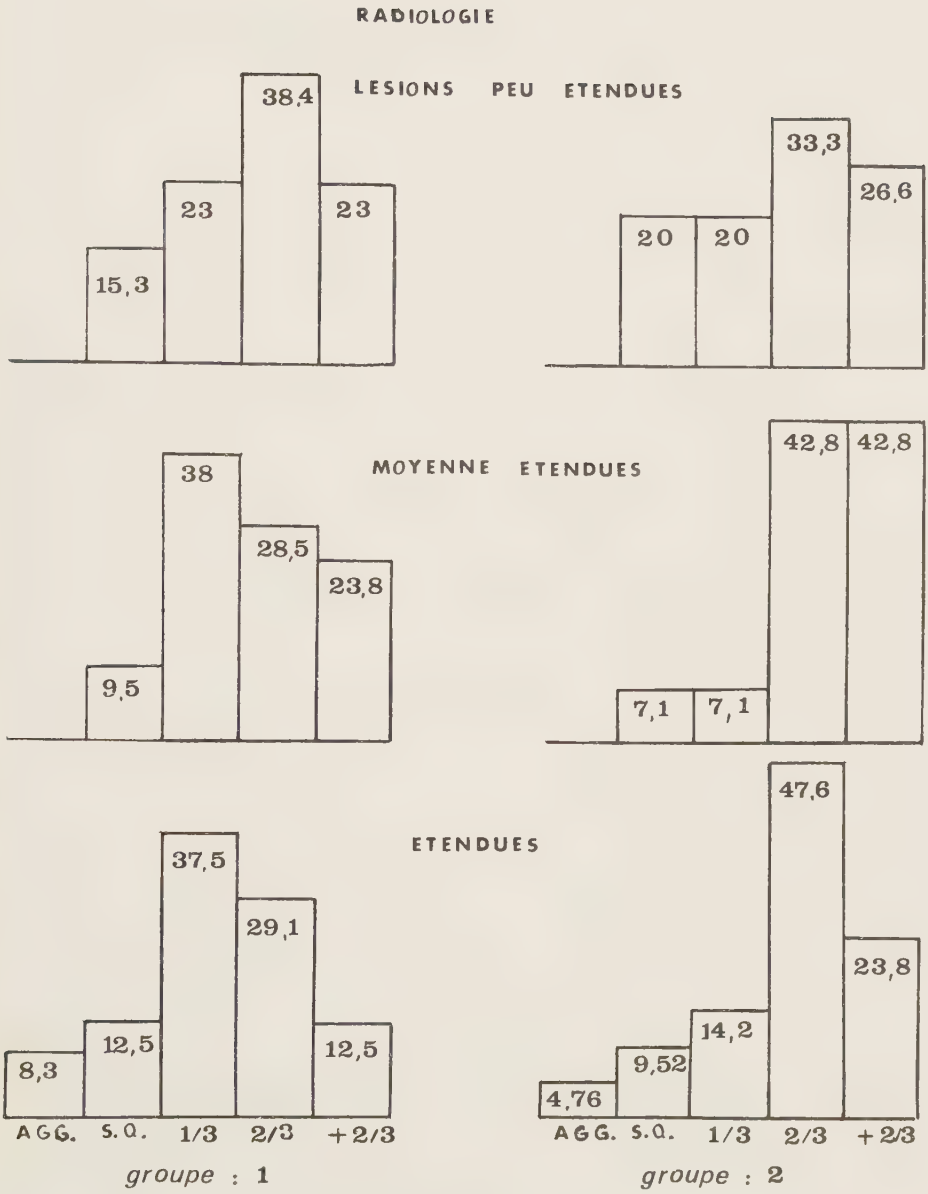
— Comparaison des résultats en fonction de l'importance des lésions d'origine.

Les résultats figurent dans le tableau suivant. La comparaison des résultats obtenus met en évidence les faits suivants :

— Si dans le cas de lésions radiologiquement peu étendues les résultats sont à peu près comparables dans les deux groupes de malades, après trois mois de traitement, la différence d'amélioration s'accentue en faveur des malades au PROTHIONAMIDE, dans les catégories de malades présentant des lésions radiologiques de moyenne et de grande étendues.

— Il semble donc que le traitement par PROTHIONAMIDE entraîne des améliorations de meilleure qualité dans le cas de lésions étendues, ou tout au moins des améliorations plus appréciables.

Résultats après 3 mois de traitement en fonction de l'étendue	Malades au P.A.S.	Malades au prothionamide
Lésions peu étendues	**13 cas**	**15 cas**
Aggravation	0	0
Statu quo	2 (15,38 %)	3 (20 %)
Amélioration :		
inférieure ou égale à 1/3..	3 (23,07 %)	3 (20 %)
entre 1/3 et 2/3	5 (38,46 %)	5 (33,3 %)
supérieure à 2/3	3 (23,07 %)	4 (26,6 %)
Lésions de moyenne étendue..	**21 cas**	**14 cas**
Aggravation	0	0
Statu quo	2 (9,52 %)	1 (7,14 %)
Amélioration :		
inférieure ou égale à 1/3..	8 (38,09 %)	1 (7,14 %)
entre 1/3 et 2/3	6 (28,57 %)	6 (**42,85** %)
supérieure à 2/3	5 (23,80 %)	6 (**42,85** %)
Lésions étendues	**24 cas**	**21 cas**
Aggravation	2 (8,33 %)	1 (4,76 %)
Statu quo	3 (12,5 %)	2 (9,52 %)
Amélioration :		
inférieure ou égale à 1/3..	9 (37,5 %)	3 (14,28 %)
entre 1/3 et 2/3	7 (29,16 %)	10 (**47,61** %)
supérieure à 2/3	3 (12,5 %)	5 (**23,80** %)



resultats selon importance des lesions (%)

b) Evolution des images cavitaires.

L'évolution des images cavitaires pour l'ensemble des malades présentant des pertes de substance, montre une amélioration plus sensible, après trois mois de traitement, pour les sujets traités par le Prothionamide.

Les résultats sont les suivants :

- Sujets au P.A.S. (40 malades).
  - — Réduction cavitaire ..... 25/40 malades (62,5 %)
  - — Aggravation ou statu quo ..... 15/40 malades (37,5 %)
- Sujets au Prothionamide (35 malades).
  - — Réduction cavitaire ..... 25/35 malades (71,2 %)
  - — Aggravation ou statu quo ..... 10/35 malades (28,8 %)

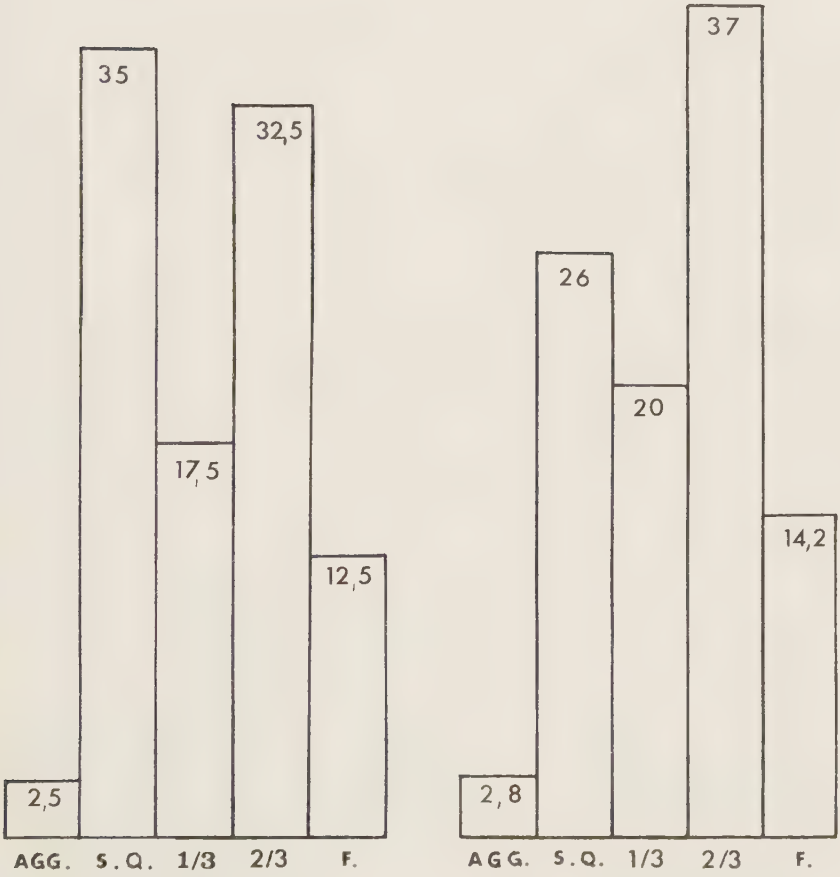
Le pourcentage d'amélioration est supérieur de 8,7 % en faveur des sujets traités par Prothionamide.

— L'étude détaillée des résultats, en particulier de l'amélioration des images cavitaires, va nous permettre d'apprécier l'importance de cette amélioration et sa qualité.

- Rétraction cavitaire inférieure ou égale au tiers des images d'origine, après trois mois de traitement :
  - — Sujets au P.A.S. ..... 7/40 malades (17,5 %)
  - — Sujets au Prothionamide ..... 7/35 malades (20 %)
- Rétraction cavitaire comprise entre le tiers et les deux tiers des images d'origine :
  - — Sujets au P.A.S. ..... 13/40 malades (32,5 %)
  - — Sujets au Prothionamide ..... 13/35 malades (37 %)
- Fermeture cavitaire complète :
  - — Sujets au P.A.S. ..... 5/40 malades (12,5 %)
  - — Sujets au Prothionamide ..... 5/35 malades (14,2 %)

A la vue de ces résultats, nous pouvons constater que dans toutes les catégories il existe une différence en faveur des malades au Prothionamide. On peut ainsi conclure à une meilleure qualité de l'amélioration des images cavitaires dans le groupe de malades recevant du Prothionamide.

RADIOLOGIE : comparaison des résultats (%)



CAVERNES : evolution après 3 mois de traitement.

Ces résultats figurent sur le tableau suivant.

Devenir des lésions cavitaires	Malades au P.A.S. (40 sujets)	Malades au prothionamide (35 sujets)
Aggravation	1 (2,5 %)	1 (2,8 %)
Statu quo	14 (35 %)	9 (26 %)
Réduction :		
0 à 1/3	7 (17,5 %)	7 (20 %)
1/3 à 2/3	13 (32,5 %)	13 (37 %)
Fermeture cavitaire	5 (12,5 %)	5 (14,5 %)

2° **Comparaison « Prothionamide » oral - « Prothionamide » intraveineux.**

a) Résultats d'ensemble.

La comparaison des résultats obtenus après les trois mois de traitement montre une légère différence sur le pourcentage d'amélioration en faveur des sujets traités par Prothionamide oral.

— Aggravation ou images identiques :

- Prothionamide oral ..... 4/34 malades (11,76 %)
- Prothionamide intraveineux .. 3/16 malades (18,7 %)

— Amélioration des images radiologiques :

- Prothionamide oral ..... 30/34 malades (88,16 %)
- Prothionamide intraveineux .. 13/16 malades (81,2 %)

Cependant, deux réserves doivent être faites en ce qui concerne ces résultats :

— Il s'agit, dans les deux lots de malades, de la comparaison d'un petit nombre de cas, rendant aléatoire la signification des résultats obtenus.

Enfin, les posologies utilisées ont été différentes dans les deux lots :

Prothionamide intraveineux ..... 0,500 gramme par jour

Prothionamide oral ..... 0,750 gramme par jour

— L'examen détaillé de l'amélioration des images va nous permettre de préciser la qualité de cette amélioration dans les deux lots de sujets soumis au Prothionamide :

— Amélioration inférieure ou égale au tiers des images d'origine :

- PROTHIONAMIDE intraveineux ... 3/16 malades (18,7 %)
- PROTHIONAMIDE oral ..... 4/34 malades (11,7 %)

— Amélioration comprise entre le tiers et les deux tiers des images :

- PROTHIONAMIDE intraveineux ... 4/16 malades (25 %)
- PROTHIONAMIDE oral ..... 17/34 malades (50 %)

— Amélioration supérieure aux deux tiers des images :

- PROTHIONAMIDE intraveineux ... 6/16 malades (37,5 %)
- PROTHIONAMIDE oral ..... 9/34 malades (26,4 %)

Ces résultats montrent une différence en ce qui concerne la qualité des améliorations en faveur des sujets traités par PROTHIONAMIDE oral (améliorations supérieures au tiers des images d'origine : 62,5 % dans le lot de malades soumis au PROTHIONAMIDE intraveineux, 76,4 % dans le lot de malades soumis au PROTHIONAMIDE oral).

Pour les mêmes raisons que précédemment (nombre de cas limité, différence de posologie) il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats.

b) EVOLUTION DES IMAGES CAVITAIRES.

Dans le lot de malades traités par PROTHIONAMIDE intraveineux, dix sujets présentaient des pertes de substance au sein des lésions condensantes. Après trois mois de traitement le devenir de ces lésions excavées a été le suivant :

— Aggravation 0
— Statu quo ..... 4 (40 %)
— Réduction cavitaire :
inférieure ou égale à un tiers ..... 1 (10 %)
entre un tiers et deux tiers ..... 3 (30 %)
— Fermeture cavitaire complète ..... 2 (20 %)

Au total, amélioration des images cavitaires par PROTHIONAMIDE intraveineux : 60 %.

— Dans le lot de malades traités par PROTHIONAMIDE oral, l'examen de l'amélioration des images cavitaires porte sur 25 sujets. Les résultats obtenus sont les suivants :

— Aggravation ..... 1/25 malades (4 %)
— Statu quo ..... 5/25 malades (20 %)
— Réduction cavitaire :
inférieure ou égale à un tiers ..... 6/25 malades (24 %)
entre un tiers et deux tiers ..... 10/25 malades (40 %)
— Fermeture cavitaire complète ..... 3/25 malades (12 %)

Soit une évolution favorable des images cavitaires dans 76 % des cas chez les sujets au PROTHIONAMIDE par voie orale.

CONCLUSION

L'étude comparée des résultats radiologiques est importante pour l'appréciation de l'efficacité du traitement institué.

A la vue de ces premiers résultats, il nous a semblé intéressant d'utiliser les lois de la statistique pour tenter de déterminer la signification des différences obtenues dans les deux groupes de malades soumis à une association thérapeutique différente. Pour ce faire, nous avons utilisé le test du χ_2 afin de mettre en évidence la valeur des différences obtenues en ce qui concerne l'amélioration des images radiologiques d'ensemble.

La comparaison des effectifs réels obtenus dans les deux groupes par rapport aux effectifs théoriques attendus, nous permet d'éliminer par ce test des variations qui seraient dues au hasard et d'affirmer que les variations obtenues sont dues à l'efficacité du traitement.

Cette répartition des résultats en faveur des sujets traités par l'association comprenant le PROTHIONAMIDE est significative à .05, prouvant ainsi la valeur significative des différences obtenues en faveur du PROTHIONAMIDE pour les résultats d'ensemble radiologiques.

Le tableau suivant resume les données fournies par ce test du $\chi 2$

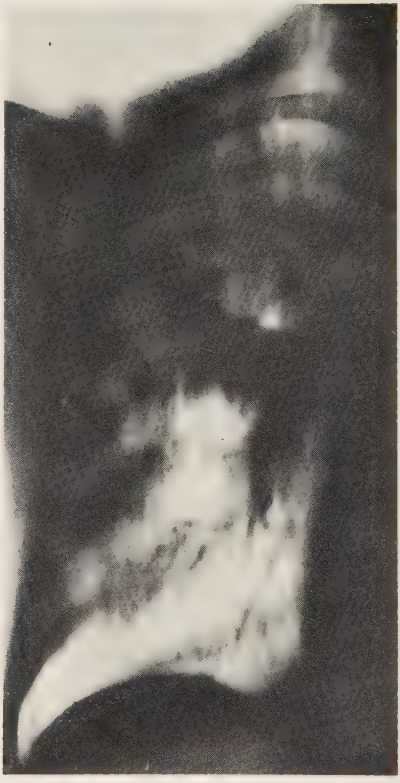
Amélioration des images radio	Groupe P.A.S.	Groupe prothionamide	
0 à 1/3	15,4	11,6	
	20.	7	27
1/3 à 2/3	20,8	18,2	
	18	21	39
Supérieur à 2/3 ..	12,8	13,2	
	11	15	26
	49	43	92
	Effectif réel	Effectif théorique	

A la lumière de ces différents résultats, on peut donc admettre que le devenir des lésions radiologiques pulmonaires tuberculeuses sera de bonne qualité avec l'association thérapeutique utilisant le PROTHIONAMIDE.

L'étude des résultats radiologiques sera terminée après avoir rappelé les résultats obtenus par les divers auteurs ayant utilisé le PROTHIONAMIDE. Enfin, nous illustrerons ce chapitre important de l'efficacité par le résumé de trois observations afin de présenter les résultats radiologiques acquis après trois mois de traitement par l'association comprenant le PROTHIONAMIDE (intraveineux ou oral).

RESULTATS RADIOLOGIQUES

Noms	Nombre Malades	Traitement	RESULTATS
BROUET	30	1 g/jour oral.	T. Limitée : 1 nul, 3 médiocres, 3 moyens, 2 bons, — / T. Moyenne : — , 3 médiocres, 4 moyens, 5 bons, 4 très bons / T. Etendue : — , 2 médiocres, 3 moyens, — , — / Total : 1 nul, 8 médiocres, 10 moyens, 7 bons, 70 %, 4 très bons
BROUET	20	1 g/jour oral.	Médiocres : 4 - Moyens : 9 - Bons ou très bons : 7
BROUET	48	0,5 g/jour	Nuls : 5 - Méd. : 8 - Moyens : 22 - Bons : 8 - Très bons : 5
BROUET	26	1 g/jour oral + I.N.H.	Nuls : 2 - Méd. : 3 - Moyens : 10 - Bons : 6 - Tr.s bons : 5
PETIT	60	0,5 et 0,75 g/jour + I.N.H. et 1 ou 2 AB	— Résultats favorables (3 mois) : 45 — Amélioration franche ..... 33 cas (70 %)
BROUET	164	0,5 et 0,75 g/jour + I.N.H.	— Résultats bons ou très bons .. 37 % — Résultats moyens ..... 35 %
BARIETY	100	1 g/jour + I.N.H.	— Cas favorables : 74 { excellente régression .. 39 ; régression moyenne .... 35 — Cas défavorables : 26 { non-régression ..... 26 ; aggravation 0
TACQUET	27	0,5 g/jour I.V. + I.N.H. + autres AB	— Guérison ..... 5 — Amélioration importante 17 — Amélioration discrète .. 4 — Pas d'amélioration 1
VIDAL	18	1 g/jour P.A.S.	— Très bons résultats ..... 3 (fermeture cavitaire) — Bons résultats ..... 8 ($\rightarrow > \frac{1}{2}$ images cavit.) — Amélioration ..... 6 ($\rightarrow < \frac{1}{2}$ images cavit.) — Résultats nuls ..... 1 (images inchangées)
MIGUERES ...	44	1 g/jour + autres AB	Résultats satisfaisants : 65 %. — Nettoyage très important ou important 43 % — Régression moyenne ..... 22 %
ORREGA-PUELMA	29	0,5 g/jour + 2 ou 3 AB	RESULTATS D'ENSEMBLE : — Très favorable ..... 9 cas — Favorable ..... 13 cas — Moyen ..... 3 cas — Nul ..... 2 cas — Indéterminé ..... 2 cas CAVERNES (26) : — Fermeture ..... 15 — Réduction ..... 9 — Inchangée 2
JIMENEZ	50	0,5 g/jour + I.N.H.	— Disparition des lésions ..... 3 — Amélioration prononcée ..... 24 — Amélioration discrète ..... 17 — Pas d'amélioration ..... 6 Aggravation 0



Avant traitement

Après 3 mois traitement

Observation 1. — PAC... Edmond.

Homme de 48 ans, éthylique, profession : journalier. Hospitalisé à la suite d'une baisse de l'état général (amaigrissement de 9 kg en un mois). Poids : 52,900 kg.

A l'entrée : V.S. : 128-132. B.K. + (examens directs et cultures). RADIO : Infiltration ulcéro-caséeuse du lobe supérieur droit. Caverne du segment de Fowler.

Traitement : I.N.H. : 500 mg I.M.

Streptomycine : 1 g I.M.

Prothionamide : 750 mg oral.

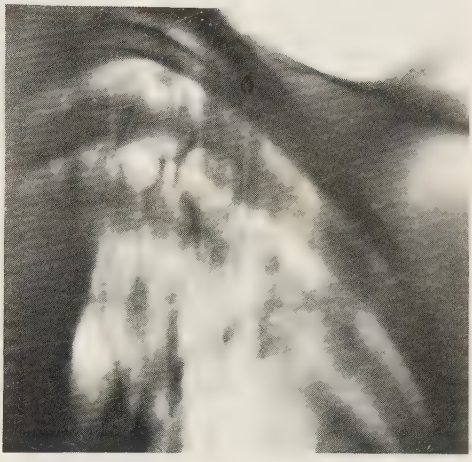
Après trois mois de traitement :

Tolérance hépatique excellente.

Poids : 60,300 kg . V.S. : 38-67. B.K. — (examens directs et cultures).

RADIO : Nette régression des images caséeuses. Fermeture cavitaire.

Avant traitement



Après 3 mois traitement

Observation 2. — BOU... Larbi.

Nord-Africain de 31 ans, manœuvre, sans antécédents pathologiques, hospitalisé à la suite d'un contrôle systématique d'embauche.

A l'admission : Poids : 51,700 kg. V.S. : 22-50. B.K. : Examens directs : — Cultures : +. Sensibles à tous antibiotiques. RADIO : Infiltration étendue non homogène du lobe supérieur gauche.

Traitement : I.N.H. : 250 mg I.V. + 200 mg oral.

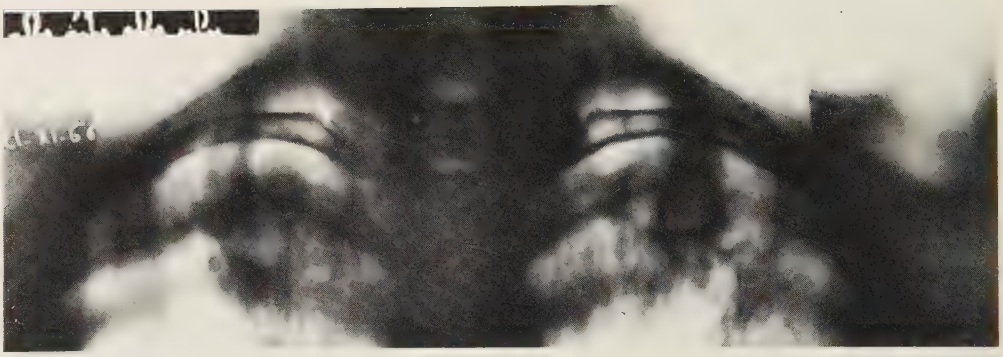
Streptomycine : 1 g I.V.

Prothionamide : 500 mg en perfusion I.V.

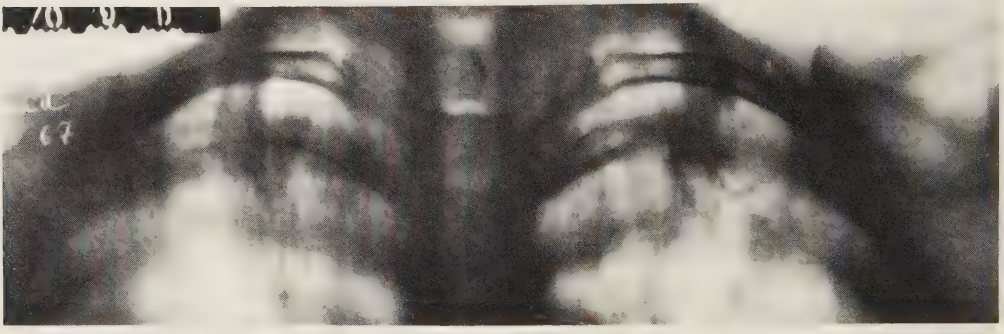
Après trois mois de traitement :

Tolérance thérapeutique excellente.

Poids : 55,600 kg. V.S. : 6-12. B.K. : Examens directs et cultures : —.
RADIO : Très importante amélioration des images. Persistance de quelques travées fibreuses.



Avant traitement



Après 3 mois traitement

Observation 3. — DAL... Ahmed.

Nord-Africain de 57 ans, manœuvre, sans antécédent pathologique, hospitalisé à la suite d'une baisse de l'état général.

A l'admission : Poids : 58,900 kg. V.S. : 54-98. B.K. : Examens directs et cultures : +. Sensibles à tous antibiotiques.

RADIO : Opacités non homogènes de deux sommets et de la région rétro-claviculaire gauche. Images cavitaires bilatérales.

Traitement : I.N.H. : 250 mg I.V. + 300 mg oral/jour.

Streptomycine : 1 g/jour I.V.

Prothionamide : I.V. 500 mg/jour.

Après trois mois de traitement :

Tolérance thérapeutique moyenne : Vomissements et gastralgies en début de traitement nécessitant un traitement symptomatique.

Poids : 61,300 kg. V.S. : 22-48. B.K. : négatifs (examens directs et cultures).

RADIO : Nettoyage important des images infiltratives. Réduction des images cavitaires.

CONCLUSIONS

Le but de notre étude est d'apprécier la place que peut prendre, dans le traitement de la tuberculose, une association thérapeutique comprenant le PROTHIONAMIDE, la STREPTOMYCINE et l'ISONIAZIDE, en la comparant à l'association maintenant ancienne de P.A.S., STREPTOMYCINE et ISONIAZIDE.

Notre travail a porté sur l'évolution comparée de deux groupes identiques tirés au sort, de 62 malades, de sexe masculin, présentant une tuberculose pulmonaire récente, et n'ayant jamais été traités auparavant.

Cette comparaison a porté sur la tolérance et l'efficacité de ces deux associations pendant les trois premiers mois de traitement.

Le PROTHIONAMIDE a été utilisé sous deux formes :

— Dans un petit nombre de cas (20 malades) nous avons employé la forme intraveineuse à la dose de 0,5 gramme par jour.

— Dans un deuxième lot (40 malades) la forme orale, à la dose de 0,75 gramme par jour.

La première partie de cette étude a porté sur la tolérance.

— Tolérance clinique, par l'étude des incidents digestifs, neuropsychiques et troubles divers (en particulier, les accidents d'intolérance médicamenteuse de type allergique).

— Tolérance biologique, par l'étude des bilans : sanguin (azotémie et glycémie), hépatique (tests de réaction mésenchymateuse, de rétention biliaire, de cytolyse par l'étude des transaminases) et rénal (albuminurie et azotémie).

— Du point de vue clinique, il n'y a pas de différence significative dans la tolérance des deux associations utilisées. Globalement, le pourcentage de tolérance parfaite est identique dans les deux séries de malades (45 %). En ce qui concerne la tolérance moyenne, c'est-à-dire la présence de troubles cliniques nécessitant l'adjonction d'un traitement symptomatique, et la mauvaise tolérance (ayant pour conséquence l'arrêt du traitement) on obtient des résultats légèrement différents.

— Tolérance moyenne : 43,5 % pour les malades recevant du PROTHIONAMIDE, 41,9 % pour les sujets soumis au P.A.S.

— Tolérance mauvaise : 11,3 % dans le groupe de malades au PROTHIONAMIDE, 12,9 % pour les malades au P.A.S.

Quoi qu'il en soit, la poursuite du traitement durant trois mois a été possible chez 88,7 % des malades au PROTHIONAMIDE, et chez 87,1 % des malades au P.A.S.

— Ces résultats sensiblement équivalents se retrouvent également en ce qui concerne la tolérance biologique, tant sanguine qu'urinaire.

Les modifications du taux des transaminases, dont les variations pathologiques ont été soulignées par de nombreux auteurs utilisant le PROTHIONAMIDE, nous ont spécialement retenus.

Dans la série de sujets traités par le PROTHIONAMIDE nous n'avons retrouvé que quelques élévations anormales et isolées des taux des transaminases (4 sujets sur 62), sans correspondance clinique et en particulier nous devons souligner le fait que nous n'avons pas observé d'ictère au cours des trois mois de traitement.

La variabilité des taux des transaminases au cours du traitement, la grande fréquence des éthyliques dans notre série, ne permettent pas d'affirmer une toxicité hépatique particulière de cette association.

Cependant il semble prudent d'effectuer chez les sujets porteurs de tares hépatiques, une surveillance régulière des transaminases.

Dans une deuxième partie, nous avons comparé l'efficacité thérapeutique des deux associations.

— Efficacité clinique à peu près identique dans les deux groupes de malades.

— Efficacité bactériologique et radiologique dont l'interprétation est plus importante :

— *Du point de vue bactériologique :*

Les résultats obtenus sont légèrement en faveur du PROTHIONAMIDE.

En effet, le pourcentage de négativation, après trois mois de traitement, est plus important dans le groupe de sujets traités par l'association comprenant le PROTHIONAMIDE, particulièrement en ce qui concerne la négativation des bacilloscopies par examen direct. C'est ainsi que le pourcentage de négativations après trois mois de traitement, en ce qui concerne les malades utilisant le P.A.S., est de 80 % pour les examens directs, de 78,2 % pour les cultures. Chez les malades soumis au PROTHIONAMIDE ces pourcentages sont respectivement de 88,2 % et 78,9 %.

Enfin, en suivant régulièrement la négativation des bacilloscopies on peut noter dans le groupe de malades au PROTHIONAMIDE une négativation plus rapide.

— *Du point de vue radiologique :*

Notre étude a porté sur l'évolution globale des lésions radiologiques pulmonaires et particulièrement sur le devenir des lésions cavitaires.

L'étude de l'évolution globale des images radiologiques montre, après trois mois de traitement : 84,4 % d'amélioration dans le groupe de sujets soumis au P.A.S. et 86 % dans le groupe de malades recevant le PROTHIONAMIDE.

Ces chiffres sont voisins, mais la qualité de cette amélioration est plus franche dans le groupe de sujets traités par le PROTHIONAMIDE puisque les améliorations de bonne qualité (supérieures au tiers des images d'origine) représentent danc ce groupe 72 %, ce pourcentage n'atteignant dans le groupe de sujets au P.A.S. que 49,6 %.

La supériorité du PROTHIONAMIDE apparaît également lorsque l'on répartit les malades en fonction de l'importance des lésions initiales : en cas de lésions initiales de moyenne étendue, nous obtenons 52,37 % d'améliorations de bonne qualité dans le groupe de malades au P.A.S. et 85,70 % dans le groupe de malades au PROTHIONAMIDE. Dans le cas de lésions initiales étendues nous obtenons 41,66 % d'améliorations franches dans le groupe au P.A.S. et 71,41 % dans le groupe au PROTHIONAMIDE.

En ce qui concerne l'évolution des images cavitaires :

L'amélioration est plus sensible dans le groupe de sujets au PROTHIONAMIDE. En effet, dans ce groupe on retrouve 71,2 % de réduction ou de fermeture cavitaire, contre 62,5 % dans le groupe de malades au P.A.S.

Comme précédemment, la qualité de cette amélioration est également plus franche dans le groupe de sujets traités par le PROTHIONAMIDE : 51,2 % d'améliorations franches (c'est-à-dire une réduction cavitaire supérieure au tiers de l'image cavitaire d'origine) contre 45 % dans le groupe de sujets au P.A.S.

Enfin, 14,2 % des sujets au PROTHIONAMIDE ont présenté une fermeture cavitaire complète, contre 12,5 % dans le groupe de malades traités par P.A.S.

Ainsi, l'étude comparée de deux associations thérapeutiques antituberculeuses, dont l'une comporte le PROTHIONAMIDE, permet de penser que cette dernière présente, pour une tolérance clinique et biologique identique, une efficacité bactériologique et surtout radiologique plus satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

ACEVES ORTEGA (R.), ARREOLA CHAVEZ (C.), SANCHEZ CECENA (S.), JIMENEZ (M.), MENDEZ (S.), TSUBAKI (E.) et CARRADA (T.). Le prothionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. XIX[e] Conférence internationale de la Tuberculose, Amsterdam, 1967.

ALBOU (P.). — L'hépato-toxicité éventuelle du 1321 Th. chez des malades fragiles. Valeur comparative de l'élévation du taux des transaminases hépatiques. Thèse de Médecine, Paris, 1967.

ANASTASATU (C.), ULPIAN (C.) et WEISS (F.). — Expérimentation clinique du prothionamide (Trévintix) dans la thérapie de la tuberculose pulmonaire par rapport a l'éthionamide. Session scientifique de l'Institut clinique de Phtisiologie de Bucarest, 1967.

BARGETON (D.). — Etude toxicologique du 1321 Th. Rapport d'expertise, Paris, 1964.

BARIETY (M.) et COURY (Ch.). — Les médicaments antituberculeux dits « de relais ». Eléments d'une éventuelle hiérarchie. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 116, 1541-1566, 1965.

BARIETY (M.), RULLIÈRE (R.) et HAIAT (R.). — Le 1321 Th. Expérience de 100 cas. *Rev. Tuberc. Pneumol. :* 30, 361-372, 1966.

BARIETY (M.)., RULLIÈRE (R.) et HAIAT (R.). — Le 1321 Th. Incidents observés : toxicité ou coïncidence ? *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 30, 205-218, 1966.

BARRAU (L.) et MERKLEN (P.). — Athérosclérose oblitérante au cours de traitements par le 1314 Th. et le 1321 Th. *Bull. Soc. méd Hauteville :* 35, 97-99, 1968.

BIEDER (A.), BRUNEL (P.) et MAZEAU (M[lle] L.). — Dosage simultané de l'éthionamide et de son métabolite, le sulfoxyde d'éthionamide, dans les liquides biologiques. Comparaison de la méthode spectrophotométrique et polarographique. *Ann. pharm. fr. :* 21, 375-387, 1963.

BOUERI (S.). — Action bactériologique du sérum de sujets traités par le prothionamide. Thèse de Médecine, Marseille, 1968.

BROUET (G.), CHEVALLIER (J.) et NEVOT (P.). — Etude préliminaire du 1321 Th. ou thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme. *Rev. Tuberc. Pneumol. :* 26, 1187-1203, 1962,

BROUET (G.), CHEVALLIER (J.), MEEUS-BITH (L.) et NEVOT (P.). — Etude clinique complémentaire du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th.). *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 29, 133-158 et 237-238, 1965.

BROUET (G.). — Les effets secondaires des médicaments antituberculeux dits « de relais ». *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 116, 1627-1632, 1965.

BROUET (G.), CHEVALLIER (J.), MEEUS-BITH (L.) et NEVOT (P.). — Etude clinique du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th.) dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme. *Excerpta médica* : 96, 114, 1965.

BRUN (J.), REVOL (A.), MOULINIER (J.) et QUENEAU (P.). — Etude clinique sur la tolérance du 1321 Th. au cours de la tuberculose pulmonaire. *Marseille méd.*, 103, 795-799, 1966.

BUCHEGGER (G.) et KNABE (I.). — Erhöte transaminasenwerte im verlauf einer stationären tuberkulostatischen behandlung. *Med klin.* : 60, 533-536, 1965.

CHAMBATTE (C.), KERMAREC (J.), HAGUENAUER (G.), PAGE (G.) et BACH (J.-F.). — Essais cliniques du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th.) dans le traitement de la tuberculose humaine. Tolérance, toxicité viscérale comparées à celles du 1314 Th. (à propos de 21 cas traités pendant deux mois et de 70 cas traités pendant trois mois). *Rev. Tuberc. Pneumol. :* 29, 33-48, 1965.

Chambatte (C.), Batime (J.), Kermarec (J.) et Haguenauer (C.). — Place du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th.) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. *Excerpta medica* : 96, 143, 1965.

Charpin (J.), Zafiropoulo (A.), Boutin (C.) et Orhesser (Ph.). — Moyens diagnostiques en matière d'allergie aux antibiotiques. *Clermont médical* : 73, 93-99, 1967.

Cheminat (J.-C.). — Les allergies aux antibiotiques antituberculeux dans les établissements hospitaliers et sanatoriaux de la région du Centre. *Sem. Hôp.* : 43, 820, 1967.

Coletsos (P.). — Renforcement *in vitro* de l'action antibacillaire de l'éthionamide (thioamide de l'acide éthyl-2-isonicotinique, 1314 Th.) et du prothionamide (thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique, 1321 Th.) par le pyruvate de sodium. *C.R. Acad. Sc.*, 265, 1263-1265, 1967.

Coste (J.-C.). — Effets thérapeutiques du 1321 Th. administré en association avec le P.A.S. Thèse de Médecine, Montpellier, 1967.

Cottin (S.), Bernard (S.), Le Cam (M.) et Dubin (J.-C.). — Etude expérimentale des mécanismes d'action de l'éthionamide et du prothionamide sur la cellule hépatique. *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 32, 59-72 et 106, 1968.

Daddi (G.) et Grassi (C.). — Emploi d'une triple association antituberculeuse (I.N.H., thioamides isonicotiniques, éthambutol). Giorn. ital. Mal. Tor., 20, 181-184, 1966.

Danrigal (A.) et Pommereuil (M.). — Etude clinique d'un nouveau tuberculostatique, le prothionamide (1321 Th.). *Ouest méd.* : 20, 1464-1466, 1967.

De March Ayuela (P.) et Turell Guma (J.). — Résultats obtenus à l'aide de régimes associant 2 ou 3 médicaments secondaires dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Rev. clin. esp.* : 109, 117-126, 1968.

Denti (F.), De Santis (G.) et Rimoldi (R.). — Recherches expérimentales sur le prothionamide. XVIII[e] Congrès italien de Phtisiologie, Milan, vol. 2, 176-177, 1966.

Denti (F.), Ginesu (F.) et Rimoldi (R.). — Résultats cliniques obtenus avec le prothionamide chez les tuberculeux. XVIII[e] Congrès italien de Phtisiologie, Milan, 1966.

De Santis (G.-C.), Ginesu (F.) et Paroli (M.). — Possibilité d'induire *in vivo* la résistance au prothionamide. XVIII[e] Congrès italien de Phtisiologie, Milan, vol. 2, 351-352, 1966.

Denis (J.) et Chebat (J.). — L'allergie à l'isoniazide. *Clermont médical* : 73, 85-91, 1967.

Dubois (Y.). — Les accidents allergiques au cours de l'antibiothérapie et de la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Méd. légale Toxicol. méd.* : 11, 106, 1968.

Dubost (P.), Fournel (J.), Ganter (P.), Julou (L.), Laville (J.), Myon (J.) et Pascal (S.). — Produits 1314 Th. (O 545 R.P.) ou éthionamide et 1321 Th. (9778 R.P.). Toxicité aiguë et toxicité à terme (3 mois). Rapport d'expertise pharmacologique et toxicologique. Communication personnelle.

Dumon (G.), Brouillet-Gabriel (M[me] T.), Autran (P.) et Dumon (J.-F.). — Emploi du métoclopramide dans les troubles digestifs induits par les thérapeutiques en pneumophtisiologie. *L'Hôpital* : 55, 893-984, 1967.

Fabre (Ch.), Rullière (R.), Milochevitch (R.), Geier (S.) et Letonturier (Ph.). — Surveillance électro-encéphalographique de malades tuberculeux pulmonaires soumis à un traitement associant isoniazide et prothionamide. A propos de 50 malades. *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 31, 829-842, 1967.

Favez (G.). — Allergie aux médications antibacillaires. *Clermont Médical* : 73, 102, 1967.

FERRARI-SACCO (A.) et FERRARO (U.). — Congrès liguro-piémontais de la Fédération contre la Tuberculose et de la Société italienne de Pneumologie. *Minerva méd.* : 58, 944-947, 1967.

FREOUR (P.). et NACEF (T.). — Etude comparée du 1314 Th. et du 1321 Th. associés à isoniazide et streptomycine dans le traitement de la tuberculose commune. *Le Poumon* : 23, 77-93, 1967.

GARDNER (T.S.), WENISE (L.) et LEE (J.). — The synthesis of compounds for the chimiotherapy of tuberculosis. The amide function. *J. org. chem.* : 19, 753-757, 1954.

GERBEAUX (J.). — Conduite thérapeutique en présence d'un épisode initial tuberculeux. *Concours méd.* : 89, 4093-4102, 1967.

GERBEAUX (J.) et BACULARD (A.). — Emploi des thioamides dans la tuberculose primaire et post-primaire de l'enfant à l'exclusion des méningites. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris : 116, 1575-1589, 1965.

GERMAIN (J.). — Notre expérience du 1321 Th. *Le Poumon* : 22, 670, 1966.

GINESU (F.), GRASSI (C.) et RIMOLDI (R.). — Résultats cliniques obtenus par l'emploi du prothionamide chez les tuberculeux. XVIII[e] Congrès italien de Phtisiologie, 1966.

GOMI (J.) et AOYAGI (T.). — Basic study of 1321 Th. *Saishin Igaku* : 22, 2081-2082, 1967.

GOOD (A.E.). — Rheumatic symptoms during tuberculosis therapy. A manifestation of isoniazid toxicity ? *Ann. Intern. Med* : 63, 800-807, 1965.

GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.). — Chimiothérapie. Activité antituberculeuse expérimentale de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau. *C.R. Acad. Sc.* : 242, 2187, 1956.

GRUMBACH (F.), CANETTI (G.), GROSSET (J.) et LE LIRZIN (M.). — Résultats à distance de la chimiothérapie intermittente à long terme de la tuberculose chronique de la souris : limites du modèle offert par la souris. *Tubercle* : 48, 11-26, 1967.

GUIBOUT (P.). — Pneumo-phtisiologie. *Gazette méd. de France* : 74, 6337-6344, 1967.

GUILLERMAND (J.). — Nouveaux tuberculostatiques : Isoxyl et 1321 T . *Rev. praticien* : 15, 4230-4239, 1965.

HOKAMA (S.), NARUTO (H.), SUGIURA (H.), MATSUMIYA (T.) et FUKUHARA (T.). — Basic and clinical study of 2-propyl-isonicotinic thioamide (1321 Th.). *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2073-2080, 1967.

JIMENEZ (M.-S.), ACEVES (R.-O.), TSUBAKI (E.), MENDEZ (S.) et CARRADA (T.-B.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par le prothionamide. *Neumol. Cir. Torax* : 28, 3, 1967.

KANAI (K.), KOSERI (Y.), OKAMOTO (S.) et MUROHASHI (T.). — Comparative study of antituberculous action *in vitro* and *in vivo* between 1321 Th. and 1314 Th. *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2053-2057, 1967.

KAWAMORI (Y.), SOEJIMA (R.) TAGAWA (K.), NAGAO (T.) et NOZUTE (H.). — Experimental and clinical evaluation of alpha-propyl-2-thioisonicotinamide (1321 Th.). *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2066-2072, 1967.

KEITA (S.). — La détermination *in vitro* de l'activité bactériostatique des drogues antibacillaires. Essai de la méthode de diffusion verticale. Thèse de Pharmacie, Bordeaux, 1965.

KREIS (B.). — Les médicaments de relais ont-ils leur place dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire ? *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.* Paris : 116, 1567-1574, 1965.

KURTI (V.), NOVAK (O.) et STULIKOVA (V.). — Action de l'éthionamide sur l'activité de la cholinestérase et de l'acétyl cholinestérase. *Casopis Lekaru ceskych* : 105, 1409-1411, 1966.

Lallemand (M.), Boutin (C.), Ohresser (Ph.), Gratecos (L.) et Kleisbauer (J.-P.). — A propos du prothionamide. Monothérapie chez 20 malades. Etude de la tolérance chez 89 malades. *Marseille méd.* : 103, 807-814, 1966.

Le Cam (M.), Bernard (S.), Cottin (S.), Madec (Y.) et Dubin (J.-C.). — Mécanismes d'action *in vitro* et *in vivo* de l'hydrazide de l'acide isonicotinique et des thioamides de l'acide 2-alcoyl-isonicotinique sur quelques systèmes enzymatiques du foie de souris. *Ann. pharm. fr.* : 25, 303-314, 1967.

Leménager (J.). — Les nouveaux tuberculostatiques. *Ouest médical* : 21, 1963.

Lesobre (R.), Delacoux (E.), Frey (N.), Wilmotte (F.) et Legrand (M.). — Tolérance hépato-digestive du prothionamide. *Ann. Biol. clin.* : 26, 681-688, 1968.

Lesobre (R.). — Les leuco-neutropénies au cours du traitement par l'isoniazide ou l'éthionamide. *Clermont Médical* : 73, 83, 1967.

Libermann (D.), Moyeux (M.), Rist (N.) et Grumbach (F). — Chimie thérapeutique sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. *C.R. Acad. Sc.* : 242, 2407-2412, 1956.

Libermann (D.), Rist (N.) et Grumbach (F.). — *Bull. Soc. chim. biol* : 38, 231, 1956.

Libermann (D.), Rist (N.), Grumbach (F.), Cals (S.), Moyeux (M.), Rouaix (A.). — Etudes dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse. Sixième mémoire : thioamides isonicotiniques substitues en position 2 par un radical hydro-carboné. *Bull. Soc. chim. F.* : 40, 687, 1958.

Maral (R.). — Etude de l'action tératogène éventuelle sur l'embryon de poulet de trois dérivés de l'isothionicotinamide : 1314 Th. (8545 R.P.), 1321 Th. (9778 R.P.), et 1344 Th. (10 681 R.P.). Communication personnelle, 1965.

Marland (P.). — Le traitement actuel de la tuberculose pulmonaire. *Concours méd.* : 90, 3135-3141, 1968.

Martin-Lalande (J.), Jaubertie (R.), Djebbar (A.) et Pham Trong Quyen. — Etude clinique et biologique de la tolérance au tuberculostatique 1321 Th. (prothionamide). Tolérance à long terme, tolérance comparée avec le 1314 Th. employé préalablement ou successivement (238 cas). *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 30, 1233-1244, 1966.

Martin-Lalande (J.) et Jaubertie (R.). — Etude clinique et biologique de la tolérance au 1321 Th. *Le Poumon* : 1, 23, 1967.

Mattilia (M.-J.), Ronkanen (A.) et Widnas (M.). — Comparaison des concentrations sériques de l'éthionamide et du prothionamide. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* : 19, 62, 1967.

Migueres (J.). — L'allergie aux médications antibacillaires. *Centre Médical* : 73, 63-67, 1967.

Migueres (J.), Layssol (M.), Jover (A.), Fardou (H.) et Tremoulet (M.). — Etude clinique préliminaire de l'action du 1321 Th. : bilan à court terme de 35 cas de tuberculoses pulmonaires soumises à ce traitement. *Rev. Méd. Toulouse* : 8, 1965.

Migueres (J.), Layssol (M.) et Jover (A.). — Nouvelles médications antituberculeuses. Essais cliniques du 1321 Th. (thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique) administré en association à des médications mineures dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Méd. Toulouse* : 2, 167-174, 1966. *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 29, 1037-1052, 1965.

Milutinovic (R.). — Ethionamide et prothionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. IV[e] Journées d'Actualités pneumo-phtisiologiques. Clermont-Ferrand, 1966.

Minesta (T.) et Hayashi (Y.). — Etudes comparatives entre l'alpha-éthyl-thioisonicotinames (1314 Th.) et l'alpha-n-propyl-thioisonicotinamide (1321 Th.) du point de vue de la toxicité et de la pharmacologie générale. *Saishin Igaku* (*Modern Medicine*) : 22, 2042-2052, 1967.

Molina (C.), Sirot (J.), Cheminat (J.-C.), Petit (R.), Mons (J.) et Terrier (G.). — Un nouveau médicament : le 1321 Th. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Le Poumon :* 21, 230, 1965. 22, 665-667, 1966. *Rev. Tuberc. Pneumol.* : 28, 1261-1288, 1964. *Sem. Hôp.* : 42, 99-105, 1966.

Molina (C.). — Le rôle de l'acide alpha-propyl-isonicotinique au cours de la chimiothérapie associée dans les pays développés. *Excerpta medica* : 96, 143-144, 1965.

Morichau-Beauchant (G.), Dussouil (P.) et Charpentier (M.-J.) — La pseudo-périarthrite scapulo-humérale de la chiomiothérapie antibacillaire ou syndrome de Brouet et Marche. *Ouest médical* : 19, 1966

Morrison Smith (J.) et Springett (V.H.). — Serum transaminase levels during treatment With isoniazid, streptomycin and P.A.S. *Tubercle* : 47, 245-249, 1966.

Myczkowska-Wilska (E.) et Pawelec (D.). — Comparaison de la toxicité du Trécator et du Tréventix. *Gruzlica* : 26, 85-86, 1968.

Nishimura (H.), Nakajima (K.) et Tanaka (Y.). — Données comparatives sur l'activité antituberculeuse du 2-propylthioisonicotinamide et du 2-éthylthioisonicotinamide. *Ann. Rep. Shionogi Res. Lab.* : 14, 216-217, 1964.

Noufflard-Guy-Loe (H.) et Berteaux (S.). — Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse d'un thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide : le 1321 Th. (9778 R.P.). *Rev. Tuberc.* : 26, 1204-1215, 1962.

Ockerman (P.A.) et Ryde (C.). — Serum transaminase levels in pulmonary tuberculosis. *Scand. J. resp. Dis.* : 49, 35-41, 1968.

Ogawa (M.). — Etudes fondamentales sur l'activité antimycobactérienne du 1321 Th. *Saishin Igaku* (*Modern Medicine*) : 22, 2058-2065, 1967.

Ollagnier (C.), Perrin (L.-F.) et Vallon (Mme C.). — Etude clinique d'un nouveau tuberculostatique : le prothionamide (1321 Th.). *Lyon méd.* : 216, 1966.

Orrego Puelma (H.), Sabbagh (J.), Olivares (J.), Herrera (L.) et Nazar Carrasco (J.). — Le prothionamide (1321 Th.) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *France méd.* : 30, 449-454, 1967.

Paillas (P.) et Lefebvre (M.-E.). — Notions pratiques sur le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Soc. méd. Pays basque* : 74, 179-194, 1967.

Petit (R.). — Les tendances actuelles de la chimiothérapie antituberculeuse. La place des thioamides. Thèse de Médecine. Clermont-Ferrand, 1965.

Pieron (R.). — Accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. *Revue de Médecine* : 7, 315-322, 1966.

Pommereuil (Mme M.). — Contribution à l'étude du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique ou 1321 Th. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Thèse de Médecine. Rennes, 1967.

Pregowski (W.). — Le prothionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Appréciation de la tolérance du produit. *Vie méd.* : 49, 725-726, 1968.

Porot (M.), Couadau (A.) et Girard (J.). — L'allergie aux antibiotiques tuberculostatiques et ses accidents psychiatriques et neurologiques. *Clermont méd.* : 73, 69-81, 1967.

Rakotosamimanana (P.). — Intérêt de la métopimazine en chimiothérapie thiamidée. Prévention et traitement des incidents (nausées, vomissements). Thèse de Médecine. Paris, 1967.

Rist (N.). — Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux à l'éthionamide (1314 Th.) et au prothionamide (1321 Th.). Communication personnelle. 1966.

Rouques (L.). — Etude sur les incidents et les résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par le tréventix. *Press Méd.* : 47, 2427, 1966.

Roux (Ch.). — Rapport sur l'étude de l'effet tératogène du 1321 Th. Communication personnelle. 1965.

SCHERDING (J.-P.) et SUERINCK (E.). — De l'interprétation de certaines intolérances médicamenteuses, modes d'expression des états dépressifs chez les tuberculeux. Intérêt thérapeutique du Méfexamide. *Bull. Mém. Soc. méd. Passy :* 77, 1967.

SOMNER (A.R.) et BRACE (A.A.). — Modifications du taux des transaminases sériques sous l'action du prothionamide. *Tubercle* : 88, 137-143, 1967.

SUNAHARA (S.). — Clinical study of comparative evalution of 1321 Th. and 1314 Th. *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2098-2113, 1967.

TACQUET (A.). — Etude clinique de la tolérance et de l'activité antituberculeuse du 1321 Th. administré par voie veineuse. Rapport d'expertise. 1966.

TARANGER (J.) et ARNAUD (A.). — Hépatite ictérigène mortelle et 1321 Th. *Marseille méd. :* 104, 977-979, 1967.

TEYSSIER (L.). — Le rôle de l'omnipraticien dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Médecine praticienne* : 23, 17-19, 1967.

TOURAINE (R.), VIALLIER (J.) et CORNILLON (J.). — Les accidents allergiques au cours de l'antibio-chimiotérapie de la tuberculose pulmonaire. *Centre méd. :* 73, 21-30, 1967.

VIDAL (J.), FOURCADE (J.), GUIN (J.-J.) et MICHEL (F.-B.). — Nos premiers résultats de l'utilisation du 1321 Th. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Marseille méd.* : 103, 801-806, 1066.

VIDAL (J.), GUIN (J.-J.), MARTY (J.-C.) et MICHEL (F.-B.). — La valeur et la place des antibiotiques nouveaux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *J. méd. Montpellier :* 1, 76-77, 1966.

VIDAL (J.), MICHEL (F.-B.) et COSTE (J.-C.). — Durée d'efficacité du 1321 Th. *J. méd. Montpellier* : 2, 81-83, 1967.

YAGENEH-DOUST (J.Y.). et MOATAMED (F.). — Arthralgia in pulmonary tuberculosis during chimiotherapy. *Dis. Chest* : 1, 62-64, 1968.

YAMAMOTO (K.). — Antituberculous action and clinical effects of alpha-propyl-thioisonicotinamid (1321 Th.). *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2087-2097, 1967.

YAMASAKA (M.). — Recherches sur l'activité antimycobactérienne *in vitro* du 1321 Th. seul et associé à d'autres antituberculeux, en particulier aux antituberculeux secondaires. *Saishin Igaku (Modern Medicine)* : 22, 2083-2086, 1967.

TABLE DES SCHEMAS

Pages

PLANCHE 1 — (Présentation des malades) 17
Répartition des malades selon l'âge.

PLANCHE 2 — (Présentation des malades) 18
Répartition des malades selon l'âge, en fonction de l'étendue et du type des lésions radiologiques pulmonaires.

PLANCHE 3 — Tolérance biologique 54
Evolution comparée des taux d'azotémie avant et après trois mois de traitement dans les 2 groupes de malades.

PLANCHE 4 — Tolérance biologique 55
Variations des taux d'azotémie au troisième mois de traitement en fonction des taux initiaux dans les deux groupes de malades.

PLANCHE 5 — Tolérance biologique 58
A — Evolution comparée avant et après trois mois de traitement dans les deux groupes de malades.
B — Variations des taux de glycémie au troisième mois de traitement en fonction des taux initiaux dans les deux groupes de malades.

PLANCHE 6 — Tolérance biologique 62
En haut — Evolution comparée de la réaction de Hanger avant et après trois mois de traitement.
En bas — Evolution comparée de la réaction de Mac Lagan avant et après trois mois de traitement.

PLANCHE 7 — Tolérance biologique 65
Evolution comparée des taux de bilirubinémie avant et après trois mois de traitement dans les deux groupes de malades.

PLANCHE 8 — Tolérance biologique 78
Evolution des taux de transaminases (S.G.P.T., S.G.O.T.) après trois mois de traitement par le prothionamide.

PLANCHE 9 — Efficacité clinique 87
Répartition des malades en fonction de la prise de poids au cours des trois mois de traitement (Groupe 1).

PLANCHE 10 — Efficacité clinique 88
Répartition des malades en fonction de la prise de poids au cours des trois mois de traitement (Groupe 2).

PLANCHE 11 — Efficacité clinique 91
En haut — Courbes de la prise de poids moyenne au cours des trois mois de traitement. Comparaison groupes 1 et 2.
En bas — Courbes de la prise de poids moyenne au cours des trois mois de traitement. Comparaison prothionamide oral et intraveineux.

PLANCHE 12 — Efficacité clinique 98
En haut — Courbes de la diminution du taux de l'indice de Katz moyen en fonction de la durée du traitement dans les deux groupes de malades.
En bas — Evolution comparée des taux d'indice de Katz en fonction de la durée de traitement (groupes 1 et 2).

PLANCHE 13 — Efficacité clinique 99
Pourcentage de malades dans chaque tranche de taux d'indice de Katz, avant, au 45e et 90e jours de traitement. Comparaison des deux groupes.

PLANCHE 14 — Efficacité bactériologique 108
En haut — Bactériologie (examens directs et cultures) avant et après trois mois de traitement (groupes 1 et 2).
En bas — Pourcentage de négativation (examens directs et cultures). Comparaison des 2 groupes.

PLANCHE 15 — Efficacité radiologique 119
Résultats d'ensemble (groupe 1) - Evolution des images radiologiques après 1, 2 et 3 mois de traitement. Pourcentage de malades.

PLANCHE 16 — Efficacité radiologique 120
Evolution des images radiologiques après trois mois de traitement en fonction de l'étendue des lésions. Devenir des images cavitaires (groupe 1). Pourcentage de malades.

PLANCHE 17 — Efficacité radiologique 124
Résultats d'ensemble (groupe 2) - Evolution des images radiologiques après 1, 2 et 3 mois de traitement. Pourcentage de malades.

PLANCHE 18 — Efficacité radiologique 125
Evolution des images radiologiques après trois mois de traitement en fonction de l'étendue des lésions. Devenir des images cavitaires (groupe 2). Pourcentage de malades.

PLANCHE 19 — Efficacité radiologique 129
En haut — Comparaison des résultats radiologiques après trois mois de traitement (pourcentage de malades).
En bas — Comparaison des résultats radiologiques en fonction de la durée de traitement (pourcentage de malades).

PLANCHE 20 — Efficacité radiologique 131
Comparaison des résultats radiologiques après trois mois de traitement, en fonction de l'importance des lésions d'origine (pourcentage de malades).

PLANCHE 21 — Efficacité radiologique 133
Comparaison du devenir des images excavées après trois mois de traitement (pourcentage de malades).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

— INTRODUCTION 1
— GENERALITES 3
— LE PRODUIT 7
— PROTOCOLE D'ETUDE 9
  — LES BUTS 9
  — METHODE D'ETUDE 9
    • Choix des malades.
    • Modalités thérapeutiques.
    • Surveillance.
  — PRESENTATION DES GROUPES DE MALADES 14
    • Hospitalisation.
    • Professions.
    • Ages.
    • Antécédents.
    • Types cliniques.
    • Résistances primaires.
— ETUDE DE LA TOLERANCE
  — TOLERANCE CLINIQUE 25
    • Incidents observés.
    • Essai d'interprétation des phénomènes d'intolérance.
    • Conclusions.
  — TOLERANCE BIOLOGIQUE 51
    • Introduction.
    • Bilan sanguin (azotémie et glycémie).
    • Bilan hépatique.
      (Teste de réactions mésenchymateuses)
      (Tests de rétention)
      (Tests de cytolyse)
    • Bilan rénal (glycosurie et albuminurie).
  — TOLERANCE. RESULTATS D'ENSEMBLE 79
— ETUDE DE L'EFFICACITE
  — INTRODUCTION 83
  — EFFICACITE CLINIQUE 85
    • Poids.
    • Vitesse de sédimentation globulaire.
  — EFFICACITE BACTERIOLOGIQUE 101
    • Introduction.
    • Les résultats.
    • Comparaison des résultats.
    • Etude comparée de l'activité inhibitrice du sérum de malades traités par antibiotiques tuberculeux.
    • Résultats d'ensemble.
  — EFFICACITE RADIOLOGIQUE 113
    • Introduction.
    • Les résultats.
    • Comparaison des résultats.
    • Conclusion et résultats d'ensemble.
— CONCLUSIONS 141
— BIBLIOGRAPHIE 145
— TABLE DES SCHEMAS 151

IMPRIMERIE " MASSILIA "
28, Rue des Abeilles - Marseille